FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1910-1911. — N° 61

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE THÉRAPEUTIQUE

Tuberculines et Tuberculinothérapie
dans le Traitement de la Tuberculose Pulmonaire

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 22 Décembre 1910

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

HENRY GABRIELLE

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

Né le 5 septembre 1887, à Caubiac (Haute-Garonne)

IMPRIMERIE DUCROS & LOMBARD
41, Rue du Tunnel, VALENCE

1910

TUBERCULINES & TUBERCULINOTHÉRAPIE

DANS LE TRAITEMENT

DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552404_0074

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1910-1911. — N° 61

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE THÉRAPEUTIQUE

Tuberculines et Tuberculinothérapie
dans le Traitement de la Tuberculose Pulmonaire

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 22 Décembre 1910

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

ACAD. LUGDUNAT. BIBL.

PAR

HENRY GABRIELLE

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

Né le 5 septembre 1887, à Caubiac (Haute-Garonne)

IMPRIMERIE DUCROS & LOMBARD
41, Rue du Tunnel, VALENCE

1910

A MADAME RISPAUD

Je la remercie de toutes les bontés qu'elle m'a prodiguées pendant les trois années passées à Lyon. La vive sollicitude qu'elle n'a cessé de me témoigner m'a fait oublier l'éloignement de ma famille. Qu'elle soit assurée de mon entier dévouement et de ma plus grande affection.

A MONSIEUR LE MÉDECIN-MAJOR

ET MADAME LAFFORGUE

Ils m'ont fait le plus aimable accueil. Je ne saurais oublier les marques d'estime et de sympathie dont ils m'ont toujours honoré. Qu'ils reçoivent ici l'assurance de mon profond respect et de mon entier dévouement.

A MES AMIS

Les Docteurs Grimal Saulnier, Abécassis

A Monsieur le Professeur PIC

Professeur de Thérapeutique à la Faculté de Médecine de Lyon
Médecin des Hôpitaux

Il m'a inspiré le sujet de cette thèse et me fait aujourd'hui le grand honneur d'en accepter la présidence.

Qu'il veuille bien accepter l'hommage de ma respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé

FERNAND ARLOING

Je le remercie vivement de la grande amabilité avec laquelle il m'a toujours accueilli, et s'est mis à ma disposition pour me faciliter la tâche que j'avais entreprise. Ses conseils m'ont été très précieux.

A MES MAITRES

de la Faculté de Toulouse

de la Faculté de Lyon

et de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Au début de ce modeste travail je tiens à remercier ceux qui m'ont éclairé de leur expérience.

Monsieur le Professeur S. Arloing a bien voulu s'intéresser à mon travail et me permettre de publier la préparation de ses Tuberculines. Je le prie de vouloir bien agréer mes meilleurs remerciements et l'assure de ma très respectueuse reconnaissance.

Plusieurs maîtres de la Phtisiothérapie auxquels je m'étais adressé ont bien voulu, avec une amabilité parfaite, me donner les renseignements que je leur demandais. Je suis heureux d'adresser ici mes remerciements en particulier à MM. le Professeur Denys (de Louvain) ; Guinard (de Bligny) ; Dumarest (de Hauteville) ; Berthelon (de Sainte-Feyre).

Ma reconnaissance va aussi au médecin-major Job. Je le remercie de l'intérêt qu'il m'a toujours porté. Il m'a donné d'utiles indications au cours de ce travail, ne me ménageant pas l'aide de ses vastes connaissances et de sa profonde érudition.

Je tiens à adresser au Docteur Bonnamour, chef du Laboratoire de Thérapeutique, l'hommage que mérite l'extrême obligeance avec laquelle il m'a prêté son aide en nombre de circonstances. Je le remercie de ses bienveillants conseils et l'assure de toute ma sympathie.

Mes maîtres militaires de Desgenettes ont été des éducateurs dévoués. Ils ne m'ont pas ménagé leur peine et ont eu la patience de guider mes premiers pas dans les sentiers de la médecine. Je me permets de leur offrir mes sincères remerciements.

INTRODUCTION

De tous les médicaments employés en phtisiothérapie, il n'en est point qui ait provoqué plus d'enthousiasme, trouvé un meilleur accueil, mais soulevé aussi plus de réprobation que la tuberculine. Lorsque Koch publia en 1890, sa méthode de traitement, tout le monde civilisé fut frappé d'admiration et d'étonnement. Les premières observations publiées à grand renfort de réclame et presque simultanément avec le mémoire sensationnel de Koch rapportaient de très beaux résultats. Contre le lupus, contre les tuberculoses ganglionnaires, osseuses, laryngées, pulmonaires, von Bergmann, Lévy, Krause, Fräntzel, etc., avaient employé les injections de lymphe. Ils avaient obtenu des améliorations telles que la guérison définitive paraissait devoir être une simple affaire de temps. L'emballement n'avait plus de limites et déjà on voyait l'heure où les établissements de Grœbersdorf, Falkenstein et Davos seraient fermés et où pas un tuberculeux n'irait passer son hiver à la Riviera. Entre le 12 et le 18 novembre 1890, on vit tous les grands journaux de médecine publier des observations envoyées de Berlin, toutes plus encourageantes les unes

que les autres. Mais, hélas ! les grandes espérances fondées sur ce remède ne furent pas réalisées. Dès le 18 novembre 1890, on apprit que des cas de mort s'étaient produits à la suite d'injections de lymphe. Depuis les cas de ce genre ne firent que se multiplier par suite de la vulgarisation du remède et son emploi dans les principales cliniques d'Europe. Non seulement les guérisons espérées ne se produisaient pas, mais de formidables accidents terrassaient beaucoup de malades. Ces insuccès s'accumulant tous les jours firent vite oublier les quelques cas heureux que l'on avait pu enregistrer. A l'enthousiasme exagéré du début succéda une réprobation complète. Les plus grands partisans du remède furent bientôt d'énergiques adversaires et il ne s'en fallut pas de beaucoup que la tuberculine fût rayée à tout jamais de l'arsenal thérapeutique. On est longtemps resté sous l'influence angoissante des hécatombes de phtisiques à Berlin, alors que les tuberculeux du monde entier y affluaient pour se faire injecter la lymphe toute puissante et mystérieuse que R. Koch venait de découvrir. Il semblait qu'après cet échec presque absolu, l'emploi thérapeutique de la tuberculine était définitivement jugé. Il n'en fut rien cependant. Un petit nombre de médecins restés fidèles à la tuberculine continuèrent à l'employer. Ils montrèrent que l'idée de Koch reposait sur une base exacte, que seule la dose employée était trop forte. En 1891, on ne savait presque rien des effets de la tuberculine, médicament à action si puissante. On l'injectait à tous les malades sans exception, sans choix, sans prendre régulièrement la température,

sans les surveiller de près. Lorsque les patients venaient à avoir plus de fièvre, on élevait la dose de tuberculine pensant chasser la fièvre de cette façon. La tuberculine devait, pensait-on, agir comme la quinine dans le paludisme. On appliquait d'une manière aveugle à des phtisiques avancés une tuberculinothérapie intensive, subintrante. On recherchait les violentes poussées réactionnelles, les croyant favorables ; aussi les insuccès devaient-ils fatalement se produire, et une véritable panique éclater parmi les médecins et les malades. Mais on a démontré que de pareils accidents ne devaient pas arriver à la condition d'être très prudents dans l'application du traitement, à savoir de commencer avec des doses extrêmement faibles, et d'élever ces dernières très lentement et très progressivemeut. On a vu, et c'est aujourd'hui un fait bien établi, qu'en diminuant la dose du remède dans une forte proportion, les inconvénients s'atténuaient, alors qu'augmentaient les bénéfices thérapeutiques. Les travaux publiés ces dernières années sur les tuberculines sont très nombreux. Tous semblent démontrer : l'influence très favorable de la tuberculine sur beaucoup de tuberculoses et l'innocuité de la tuberculine entre les mains d'un médecin qui sait adapter l'intensité du traitement à la tolérance du malade. Après avoir été discréditée à la suite de l'échec de la lymphe de Koch, la médication tuberculinique mieux étudiée a reconquis la faveur du monde médical en Allemagne, en Suisse, en Belgique et même en France où quelques médecins l'ont employée avec succès. Un bel exemple de l'évolution qui s'est effectuée chez nous et

particulièrement à Lyon, nous est fourni par les paroles que le professeur S. Arloing prononçait le 26 février 1910, dans une conférence faite sous les auspices de la Revue scientifique et de la Revue politique et littéraire : « La médication par la tuberculine a causé des désastres dont le souvenir subsiste autant qu'aux premiers jours dans l'esprit d'un grand nombre de médecins, principalement en France. Aussi, tandis que l'on revenait peu à peu à la tuberculine, avec une sage prudence, dans les Sanatoria d'Outre-Rhin, on persistait chez nous à la regarder comme un poison néfaste. Je dois prendre ma part de responsabilité dans la mise à l'index dont fut frappée la tuberculine ; car, dans une étude expérimentale demandée par les professeurs de clinique de la Faculté de Lyon, j'ai attiré l'attention avec mes collaborateurs Rodet et J. Courmont sur les dangers et la faible efficacité du traitement par la toxine tuberculeuse. Mais à cette époque, j'ignorais moi-même le dosage de la tuberculine et j'agissais sur des animaux qui se prêtent mal à l'action curative de cette substance. Mieux renseigné depuis plusieurs années, j'en ai rappelé de mon premier jugement. Je suis fermement convaincu, aujourd'hui, après avoir lu les travaux français et étrangers et avoir observé moi-même, que la tuberculinothérapie est, dans bon nombre de cas, un adjuvant très utile du traitement hygiénique, et qu'elle peut même à elle seule donner d'importants résultats ».

Toutefois, il nous a semblé que malgré les nombreux travaux parus sur la valeur thérapeutique des tuberculines, ces procédés de traitement avaient en-

core beaucoup de peine à se répandre. Ils se heurtent moins peut-être à la résistance des malades qu'à l'inertie de beaucoup de médecins. Ceux-ci, n'ayant jamais eu ni le temps, ni l'occasion d'en suivre l'application, n'hésitent pas à proclamer ces méthodes insuffisantes, voire même à les taxer de dangereuses. Et c'est pourquoi nous avons choisi comme sujet de notre travail inaugural : « Les tuberculines et leur valeur thérapeutique dans la tuberculose pulmonaire ». Nous n'avons pas la prétention d'apporter une nouvelle lumière sur les nombreux points restés encore obscurs. Nous serions heureux d'être utile à quelques médecins et à beaucoup de malades, en exposant aussi complètement et aussi clairement que possible en quoi consiste la cure tuberculinique, en montrant à qui elle doit s'appliquer, comment elle doit être conduite et ce qu'on est en droit d'en attendre.

Nous aurions été heureux de pouvoir apporter des observations personnelles concluantes. Depuis près d'une année, sous les auspices de M. le Professeur Pic, nous avons essayé d'appliquer cette méthode de traitement aux tuberculeux de son service. Le recrutement hospitalier ne nous a permis de rencontrer qu'un nombre infime de malades justiciables de cette thérapeutique, leurs lésions étant trop avancées ou en pleine évolution. Ceux qui auraient pu bénéficier de la cure n'ont pu être gardés assez longtemps. Ils partaient améliorés après un début de traitement qu'il était malheureusement impossible de transformer en « *traitement ambulatoire.* » Ces observations sont donc trop incomplètes pour que nous croyons pouvoir

nous permettre de les rapporter dans notre thèse. Si nous manquons de documents sur la valeur de la médication que nous étudions, cela tient aux conditions dans lesquelles nous avons observé. Si les médecins allemands en particulier peuvent publier des statistiques d'où ressort l'action curative favorable des tuberculines, c'est grâce à une organisation mieux comprise de la lutte et de la prophylaxie antituberculeuse dans leur pays. L'Allemagne a fait des lois d'assurance médicale obligatoire des ouvriers ; elle a créé des Sanatoria populaires, véritables palais comme celui de Beelitz, où l'hygiène est merveilleusement observée. Si l'ouvrier allemand présente de l'affaiblissement de son état général, de l'amaigrissement, on l'envoie pour quelques semaines au Sanatorium. Pendant qu'il est absent la Caisse d'Assurance nourrit la femme et les enfants. On sauve le malade et on sauve la famille. En France, au contraire, l'ouvrier en instance de tuberculose continue son travail. L'hôpital le reçoit quand ses lésions sont déjà graves. Rien ne subvient aux besoins de sa famille, quand la maladie le contraint à l'immobilité, aussi reprend-il son ouvrage aussitôt qu'il croit ses forces suffisantes.

Cette thèse ne peut donc être dans les conditions où nous l'avons écrite qu'une Revue d'ensemble sur la tuberculinothérapie. Elle nous permettra cependant de faire mieux connaître une méthode de traitement, dont l'efficacité est reconnue par la grande majorité de ceux qui l'ont employée, méthode peu employée encore en France et susceptible de rendre des services de premier ordre.

Analyser et critiquer tout ce qui a été dit et écrit sur les tuberculines serait suivant l'expression du Professeur Pel (d'Amsterdam) « un supplice de l'enfer » La littérature est si vaste qu'il est impossible d'en embrasser l'ensemble. Nous n'envisagerons donc que les questions les plus importantes. Nous citerons de préférence les auteurs qui sont le plus près de nous et dont nous connaissonsmieux les travaux. Que les autres veuillent bien nous excuser et retrouver dans notre travail le reflet de leurs recherches antérieures.

Première Partie-Clinique

CHAPITRE PREMIER

TRAVAUX ANTÉRIEURS A LA PUBLICATION DE LA TUBERCULINE DE KOCH

A peine le bacille de la tuberculose venait-il d'être découvert par Koch en mai 1882 que déjà de nombreux expérimentateurs, encouragés par les succès obtenus par la sérothérapie et la toxinothérapie dans d'autres affections s'engageaient dans cette voie pleine de promesses.

Daremberg tuberculise des cobayes et des lapins, leur extrait la mœlle et injecte la substance ainsi obtenue à d'autres animaux en procédant par ancienneté décroissante, prenant comme exemple la vaccination de la rage.

De Thoma, Flora et Maffucci injectent dans le tissu cellulaire de cobayes tuberculisés des cultures de bactérium termo, cherchant à opposer un bacille à l'autre et de créer ainsi une sorte d'antagonisme. — De même Tasti et Marzi font absorber à des hommes tuberculeux des cultures de bactérium termo obtenues dans la gélatine et qu'ils mélangent à du bouillon.

D'autres opposent le bacille typhique au bacille tuberculeux. Mais Arloing et Dumarest, Rodet montrent qu'il n'y a aucun antagonisme entre les deux bacilles.

Grancher et Martin inoculent le bacille tuberculeux lui-même atténué, cherchant de cette façon à acquérir l'immunité.

Enfin d'autres expérimentateurs n'injectent plus les cultures vivantes du microbe, mais des cultures de bacilles de Koch tués par la chaleur, ou bien ils cherchent à isoler les produits solubles sécrétés par le bacille de Koch et les inoculent à des lapins : Maffucci ; Richet et Héricourt, J. Courmont et Dor ; Lépine.

Les résultats obtenus sont à peu près tous également mauvais. Souvent les lapins inoculés sont morts tuberculeux beaucoup plus rapidement que les animaux témoins.

CHAPITRE II

PREMIÈRE TUBERCULINE DE KOCH OU T. A. K.

C'est le 4 août 1890, dans une communication sensationnelle au Congrès de Berlin que Koch déclara posséder le remède spécifique de la tuberculose. « Le cobaye extraordinairement prédisposé à la tuberculose résiste grâce à cette substance à l'inoculation du virus tuberculeux et ceux qui sont déjà atteints d'une tuberculose avancée peuvent être guéris sans que cette substance ait aucune autre influence sur l'organisme. »

Mais lors de la publication de son premier mémoire, Koch ne crut pas devoir donner la moindre indication sur les méthodes de préparation pas plus que sur la nature de sa lymphe. La fabrication de cette substance fut longtemps cachée par son auteur et c'est ce secret gardé qui certainement dût contribuer pour une grande part à exagérer l'enthousiasme du monde médical et du public. Ce n'est que 5 mois après, que Koch s'expliqua sur ce point intéressant et se décida à faire connaître la technique par lui employée pour pré-

parer la tuberculine. Jusque là il en avait été empêché par le Conseil central de médecine et notamment par son président von Gossler. Pour des raisons que nous n'avons pas à développer, le nouveau remède devait être propriété d'État et vendu au profit du Trésor. Lorque Koch fit savoir que son remède était un extrait glycériné de cultures pures de la tuberculose, alors l'inquiétude déjà née de quelques accidents sérieux déterminés par le nouveau produit s'exagéra considérablement tandis que du même coup son auteur cessait d'être considéré comme l'inventeur de génie qu'il avait paru d'abord. On constatait qu'il avait seulement étendu à la tuberculose les méthodes d'immunisation par injection de produits solubles microbiens, telles qu'elles ressortaient des travaux de Toussaint, de Chauveau, de Pasteur, d'Arloing, Charrin, Salmon, etc.

D'ailleurs avant même qu'il se décidat à indiquer nettement le mode de préparation de la lymphe, Koch avait été devancé. Dès qu'ils disposèrent de quelques gouttes du remède, Roux et Metchnikoff remarquèrent qu'elle offrait l'odeur spéciale des cultures en milieu glycériné et, partant de là, ils parvinrent à fabriquer une tuberculine comparable en tous points à celle de Koch. — Roux et Nocart, Babès, Crookshank, Strauss et Gamaleia arrivèrent à des résultats semblables. — D'autre part, Buchner, Charrin, Hueppe, Scholl, Salomonsen avaient aussi signalé l'origine probable de la lymphe de sorte que la communication de janvier 1891 et les communications suivantes montrèrent l'exactitude des opinions émises et des tentatives faites.

Nature et préperation de T. A. K. — Au cours de ses patientes recherches sur la tuberculose, R. Koch fit la remarque suivante : Alors qu'une injection virulente de bacilles tuberculeux provoque toujours chez le cobaye sain la formation d'un nodule suivi bientôt d'une ulcération persistant jusqu'à la mort de l'animal, la même injection faite à un animal tuberculeux provoque une nécrose locale de la peau avec ulcération consécutive guérissant rapidement, sans infection des glandes lymphatiques voisines.

De plus, l'inoculation de cultures tuberculeuses mortes ne cause chez le cobaye sain qu'une suppuration locale, tandis qu'à dose minime elle amène la mort à bref délai du cobaye tuberculeux. Au contraire, l'injection longtemps répétée d'une culture morte très diluée enraye le processus tuberculeux, quand il n'est pas très avancé.

Les bacilles morts restant sans résorption à l'endroit de l'injection, ne sauraient agir directement sur la lésion tuberculeuse de l'animal en traitement ; force fut donc d'attribuer l'effet curatif obtenu à des substances solubles extraites des corps bacillaires par les liquides organiques, et introduits ainsi dans la circulation générale. Extraire des bacilles ces substances curatives fut le problème étudié par Koch, qui, dans sa communication mémorable du 4 août 1890, annonça la découverte d'une substance capable d'entraver le développement du bacille tuberculeux dans l'organisme.

La tuberculine primitive de Koch est un extrait glycériné de cultures pures de bacilles de la tuberculose.

Au début, Koch avait employé l'agar peptonisé et gélatinisé ; mais il s'était rapidement aperçu que sur ce milieu la culture était pénible et d'un faible rendement. Il s'adressa alors aux milieux liquides et fixa son mode opératoire comme il suit :

« Préparer un bouillon de veau ordinaire, faiblement alcalin, contenant 1 0/0 de peptone et 4,5 0/0 de glycérine. Stériliser et ensemencer de telle façon qu'un fragment appréciable de culture nage à la surface. Cultiver à 38 degrés, attendre 6-8 heures que le développement soit complet et les cultures absolument mûres. S'assurer que ces cultures sont pures et au bain-marie les réduire au dixième de leur volume primitif. Cette opération, qui nécessite des heures, détruit tous les bacilles, mais on peut les supprimer plus complètement en filtrant le liquide concentré à travers un filtre de porcelaine ou de terre. »

On obtient ainsi la tuberculine brute primitive dont la conservation est assurée pour longtemps par les 40 à 50 0/0 de glycérine qu'elle renferme.

Points les plus saillants de la première communica-de Koch. — « La plus importante des qualités de ma lymphe, disait Koch, est l'action spécifique de ce remède sur les processus tuberculeux de quelque nature qu'ils soient. »

« Homme ou animal, tout sujet indemne de tuberculose ne réagit pas ou presque pas à la suite de l'injection ; mais dès que vous injectez à un homme tuberculeux un centigramme de ce produit, vous obtenez une réaction énergique tant générale que locale. »

« La réaction générale débute par une poussée fébrile qui élève la température au-dessus de 39 degrés, même 40 degrés et 41 degrés, la réaction locale se voit surtout sur les lésions tuberculeuses externes, notamment chez les malades atteints de lupus et se traduit par du gonflement, de la rougeur et un travail inflammatoire qui peut aller jusqu'à une action nécrosante. »

Aux yeux de Koch ces phénomènes réactionnels ont une grande importance.

« Les phénomènes de réaction ont été observés dans tous les cas, chez tous les tuberculeux auxquels on a fait des injections, il n'y a pas unseul cas où le liquide en question n'ait manifesté son action toujours la même. Voilà pourquoi ces injections serviront pour l'avenir comme un moyen précieux pour le diagnostic, dans les circonstances où l'on n'aura pas réussi à trouver de bacilles ou de fibres élastiques dans les crachats et où l'on n'aura pas non plus réussi à diagnostiquer la tuberculose par l'exploration physique. »

Mais ces propriétés ne sont que secondaires à côté des espérances que Koch croyait devoir fonder sur l'avenir de sa lymphe dans le traitement de la tuberculose.

« L'importance de l'action du liquide comme remède est beaucoup plus grande que celle qui se rapporte à la question du diagnostic...

« Cette action chez les phtisiques était telle que les quintes de toux et les expectorations après avoir d'habitude augmenté quelque peu, après les premières injections, allaient en diminuant, pour disparaître

complètement, au moins dans les cas les plus favorables. Le nombre des bacilles ne commençait à baisser que lorsque l'expectoration avait pris un aspect muqueux. En même temps les sueurs nocturnes se supprimaient, l'état général s'améliorait, et le poids des malades augmentait de telle sorte que je suis disposé à admettre qu'une phtisie commençante peut être guérie d'une manière certaine avec ce remède...

« Si les malades à grandes cavernes ne sont pas guéris, ils ont dans la plupart des cas une amélioration passagère... »

De ces citations il ressort par conséquent que dans sa lymphe Koch voyait un agent doué d'une action spécifique sur les processus tuberculeux ; un moyen précieux de diagnostic dans les cas douteux ; un agent de guérison certain pour les cas de phtisie commençante et d'affections chirurgicales simples.

Mode d'action. — Koch expose le mode d'action de sa lymphe dans la Deutsch. med. Wochenschr. 1891, 15 janvier. « La substance active, disait-il, a pour effet d'augmenter dans les tissus tuberculeux encore vivants la quantité de substance nécrotisante qu'y déversent déjà, mais d'une façon insuffisante les bacilles qui y vivent ; dès lors, la nécrose s'étendant, les bacilles se trouvent dans un milieu défavorable. Peut-être ces bacilles souffrant dans leur nutrition, périssent-ils plus rapidement qu'à l'ordinaire, en tout cas les tissus frappés de mort s'éliminent emportant avec eux les bacilles qu'ils contenaient. »

La fièvre se trouve expliquée dans cette conception par la résorption des foyers tuberculeux nécrosés...

Cette hypothèse émise provisoirement par Koch était originale sans doute ; mais elle était aussi un peu trop simpliste. Elle subordonnait tous les effets produits à une seule substance active dite nécrotisante, or il était vraisemblable que la substance active était au contraire une substance complexe. Et déjà en 1891 le Professeur Arloing (leçons sur la tuberculose) reprochait discrètement au bactériologiste allemand « d'avoir négligé de se souvenir qu'on distinguait déjà en France parmi les produits solubles des microbes : des substances vaccinantes, des substances non vaccinantes, même des substances prédisposantes, substances qui peuvent exister séparément ou mélangées en proportions variables dans les cultures. »

Au lieu de livrer une tuberculine complète consistant en un seul principe, dit nécrotisant, Koch aurait dû la considérer comme un produit complexe et la purifier avant de la livrer.

Doses thérapeutiques. — Koch s'exprime ainsi : « On commence par des injections de un demi à un milligramme par jour suivant le cas et la taille du sujet. Si la température monte, on répète tous les jours cette dose jusqu'à extinction de réaction, puis on passe à 0,002 qu'on inocule jusqu'à tolérance complète. On augmente ensuite, toujours d'après la tolérance par 0,001 jusqu'à 0,01 et plus.

Valeur thérapeutique. — Cette affirmation de Koch

« la tuberculine est un agent de guérison certain pour les cas de phtisie commençante et d'affections chirurgicales simples... » est assurément celle qui s'est le moins vérifiée ; mais, en revanche, c'est celle qui a suscité dès le début le plus grand nombre de recherches et la plus grande abondance de publications.

Faire un exposé complet de tout ce qui a été dit pour ou contre la valeur thérapeutique de la tuberculine est matériellement impossible,

Les premières observations publiées à grand renfort de réclame presque simultanément avec le mémoire sensationnel de Koch semblaient presque toutes justifier toutes les espérances. Contre les lupus, les tuberculoses osseuses, ganglionnaires, laryngées, pulmonaires, on rapportait des améliorations telles que la guérison définitive paraissait devoir être une simple affaire de temps. (Von Bergemann, Levy, Kraüse Fräntzel, Köhler, etc.), 1890.

Malheureusement dès le 18 novembre, on apprend qu'il y a des cas de mort après injection de lymphe. Le 28 novembre les docteurs Lévy et Fräntzel sont moins affirmatifs dans leurs appréciations favorables. Enfin le 27 novembre von Bergmann avoue sincèrement qu'on n'a pas un seul cas de guérison

Depuis lors les cas se multipliant par suite de la vulgarisation du remède, les insuccès s'accumulent tous les jours. Dans les lupus et les tuberculoses internes, les premiers succès du début ne se confirment pas et l'on apprend que pas un des cas de lupus traité à Berlin n'était guéri même en apparence : Ferrand, Cuffer, Thiberge.

Sur 43 malades observés par la commission parisienne chargée d'étudier la valeur thérapeutique de la tuberculine on ne relève que 11 améliorations.

Péan n'obtient rien de concluant. Il en est de même d'Israel, Obolensky, de Jarisch qui sont entièrement défavorables à la méthode.

Par contre, le Professeur Cornil pense que dans le lupus, la tuberculine peut donner des améliorations sensibles. Haslund, dans les mêmes formes, la considère comme un auxiliaire précieux du traitement chirurgical; enfin Déléage, Kaposi, Carrucio et Secchi obtiennent soit des guérisons soit des améliorations.

Le Professeur Poncet, Bergmann, Denison, Gœschel et Beck, Albrand obtiennent des résultats favorables dans certaines variétés de tuberculoses chirurgicales, tandis que Le Dentu, Verneuil ne réussissent pas dans leurs tentatives de traitement.

Dans le traitement de la tuberculose du larynx, Krause n'enregistre que des demi-succès, tandis que Lublinski et Oppenheimer publient des observations heureuses.

Pour le traitement de la tuberculose pulmonaire le désarroi est encore plus complet : Bondet et J. Courmont, Deléage, Enoch, Fräntzel, Schwann, Kohts, Burkart, Stitt Thomson, Stiller, Semnola, Schiesse-Bey et Kartulis ont des accidents plus ou moins graves, parfois mortels et se refusent à considérer la lymphe de Koch autrement que comme un poison. Krause, Lewaschoff, Bertschinger, Rosenbach, Langlois et Leichtenstein n'ont aucune amélioration avec la tuberculine et prétendent que si quelques malades ont été

améliorés c'est exclusivement aux soins dont ils étaient entourés et non à la tuberculine qu'ils le doivent.

Borgherini, Rembold, Priban estiment que parfois on peut avoir de bons résultats, mais que les accidents dépendent de différences individuelles qui existent entre tous les malades. Chiari, Jaksch ne croient pas aux améliorations rapportées par les auteurs.

Rumpf n'apporte aucun changement dans l'état de 60 malades, Fräntzel, Schitzler, Litten, Fürbringer, Leyden, Merkel, Naunyn n'ont que des résultats très variables. Quant au Professeur Ewald il déclare que sur 114 malades traités par lui avec la tuberculine il n'y a pas 1 seul cas qu'on puisse considérer comme une guérison.

Naturellement l'emploi de la tuberculine comme remède a eu aussi ses défenseurs, mais lorsqu'on voit de près les statistiques sur lesquelles quelques-uns d'entre eux se basent on n'est pas bien entraîné à se ranger à leur avis :

Moritz guérit 2 malades sur 36 ; Vogel 4 sur 45 ; Gutmann 20 sur 66 ; Kaatzer 16 sur 44, mais il en voit 9 s'améliorer et 14 mourir. Prior est de tous le plus heureux, les 94 tuberculeux qu'il traite sont presque tous améliorés au bout de 1 mois.

Feilschenfeld, Rosenfeld, Maurange, Aufrecht, Thorner, Goldschmidt, Lenhartz, Burkart, Dikson, Coghill, etc. sont partisans de la nouvelle méthode.

Enfin Turban (de Davos-Platz) emploie couramment la tuberculine comme adjuvant du traitement hygiéno-diététique.

Accidents provoqués par la tuberculine primitive. — Non seulement les guérisons espérées ne se produisaient pas, mais de formidables accidents terrassaient beaucoup de malades.

1° **Accidents en rapport avec la congestion pulmonaire** pérituberculeuse provoquée par l'injection de tuberculine.

Koch lui-même reconnaît qu'autour des lésions viscérales une réaction se produit.

Arloing, Rodet et J. Courmont constatent sur des animaux une véritable zone d'hypérémie et souvent d'hémorragie dans le voisinage des tubercules. Consécutivement à cette congestion, on observe un état inflammatoire interstitiel intense et si les lésions ont le temps de se développer on peut voir de la dégénérescence hyaline des tissus.

Grasset signale des hémoptysies chez des malades qui avant le traitement n'avaient jamais eu de poussées congestives.

Virchow constate des congestions énormes autour des lésions tuberculeuses à la suite de l'injection de tuberculine : hypérémies aiguës dans les organes internes et dans les méninges, infiltrations hémorragiques des parois des cavernes, hémorragies récentes dans les cavernes.

Presque tous les auteurs, en un mot, considèrent l'action du remède comme étant de nature essentiellement irritative.

2° **Accidents dépendant de l'action toxique de la tuberculine.** — Hallopeau s'exprime ainsi : « L'action de cette lymphe déroute le clinicien le plus expéri-

menté, elle a déterminé des accidents toxiques dans des organes qu'un examen attentif avait trouvé dans un état normal, elle a causé de graves complications : albuminurie, endocardite, erysipèle, syncopes inquiétantes. »

Virchow signale des pneumothorax ; Fräntzel des pleurésies, Chauffard des néphrites. Baumgarter cite un cas de mort après une injection et trouve à l'autopsie des lésions récentes des reins. Strauss considère la tuberculine comme un poison protoplasmique.

3° Accidents résultant de la diffusion des bacilles dans l'organisme. — « Le traitement des injections de tuberculine, dit Virchow, mobilise les bacilles tuberculeux contenus dans les lésions préexistantes, le résultat de ces injections est une généralisation rapide, l'origine d'une véritable granulie secondaire.

Consécutivement à l'injection, apparaissent des tubercules nouveaux ainsi que des nodules miliaires surtout sur la plève, le péricarde, le péritoine, le larynx, le poumon.

Arloing sur l'animal, J. Courmont et Bondet chez l'homme confirment ces faits.

Fräntzel voit après le traitement tuberculinique se développer un ulcère tuberculeux sur la langue de son malade.

Tangl prétend que non seulement la tuberculine n'a pas d'effet favorable sur les foyers existants, mais qu'elle en forme de nouveaux au contraire.

Westphalen soutient également que la tuberculine réveille des foyers déjà anciens et éteints.

« Toutes les choses étant ultérieurement mises au point, on s'aperçoit que, malgré la haute autorité de son nom, Koch a laissé dans cette aventure quelques bribes de sa réputation, et cela parce qu'il paraît avoir visé un peu trop à la mise en scène de l'événement sensationnel au détriment de la prudence et de la sage modération que mettent habituellement les savants dans l'exposé de leurs travaux et de leurs conclusions. Si dès sa première communication, Koch s'était borné à exposer des faits bien observés contenant sans exagérations prématurées les simples résultats fournis par la lymphe, ainsi que la nature exacte et le mode de préparation de celle-ci, il aurait à coup sûr provoqué moins d'étonnement, mais se serait assuré un succès plus en rapport avec ce qu'il devait être et aurait évité le discrédit qui atteint sa découverte et qui a été d'autant plus bruyant que l'opinion médicale et extra-médicale avait été plus puissamment remuée. »

Ce discrédit est d'autant plus regrettable qu'il est immérité, car même ramenée à sa valeur réelle, la découverte de la tuberculine est incontestablement une des plus intéressantes de la science médicale moderne. Malheureusement bien qu'ayant pris la précaution de faire quelques réserves lors de sa première communication (Koch voyait surtout dans son extrait bacillaire le remède des tuberculoses commençantes), il a annoncé ou laissé annoncer plus que la nouvelle lymphe ne pouvait donner, aussi lorsque, sans attendre d'avoir des résultats assez nombreux et assez anciens pour permettre d'en apprécier la valeur, il a transporté son remède du laboratoire à la clinique ce fut une

véritable débacle, l'engouement du début fut vite remplacé par l'incrédulité, le dénigrement, la méfiance. On oublia toutes les qualités de la tuberculine pour ne voir que ses inconvénients et ses dangers.

D'autre part on doit également reconnaître que la façon dont Koch conseillait d'appliquer la tuberculine n'était pas exempte de danger pour beaucoup de tuberculeux. La dose initiale 0,001 était certainement beaucoup trop forte. En outre les injections étaient trop rapprochées et la progression des doses beaucoup trop rapide. Il suffit de parcourir les observations publiées à cette époque pour constater que la plupart des accidents sont dus avec la dernière évidence à la façon défectueuse du procédé : dose trop massive, continuation des injections pendant les réactions, etc. On injectait la tuberculine à tous les malades à peu près sans exception, sans choix, sans prendre régulièrement leur température, sans les surveiller de près. On appliquait d'une manière aveugle à des phtisiques avancés une tuberculinothérapie intensive, on recherchait les violentes poussées réactionnelles les croyant favorables, aussi les insuccès devaient-ils fatalement se produire et une véritable panique éclater parmi les médecins et les malades.

Il convient de remarquer tout de suite que les quelques rares partisans du traitement tuberculinique, que nous avons signalés plus haut, étaient très prudents dans l'emploi du remède. Voyons, en effet, la méthode suivie par le Docteur Turban de Davos-Platz qui a obtenu des résultats très encourageants avec la tuberculine : « De ses expériences personnelles il a gardé

l'impression que dans quelques cas de tuberculose pulmonaire, la tuberculine employée pendant longtemps et avec des précautions infinies peut devenir un agent précieux. Dans certaines formes torpides et légères, chez des malades présentant des accidents congestifs passagers, sans lésions pulmonaires ni état général grave, chez des malades ayant des irrégularités de température périodique, que ni le repos, ni les médicaments ne modifient, les injections répétées de doses très faibles de tuberculine ont été souvent très efficaces. Mais dans cet usage les plus grands ménagements sont pris ; les malades sont suivis minutieusement, leur température est prise toutes les deux heures ; on débute par des doses presque infinitésimales 0,0001 dixième de milligramme, et on augmente progressivement, en évitant autant que possible les plus légères réactions. Un intervalle suffisant est laissé entre chaque piqûre pour éviter toute accumulation d'action et si une poussée de température survient, on la surveille de près et au besoin on rétrocède à la dose inférieure pour remonter ensuite avec les mêmes précautions.

Les malades ainsi traités ont été suivis et les premiers résultats se sont parfaitement maintenus. »

CHAPITRE III

DEUXIÈME TUBERCULINE DE KOCH OU T. R.

Considérations théoriques ayant amené Koch à créer une nouvelle Tuberculine. — Lorsque l'expérimentation clinique et expérimentale eut mis en lumière les méfaits de sa méthode primitive, Koch ne se découragea pas. Il comprit l'urgente nécessité de purifier un produit complexe et dangereux qui possédait les propriétés justement opposées à celles qu'il voulait obtenir, poursuivit ses recherches et après avoir gardé le silence pendant six ans il nous fit connaître en 1897 plusieurs autres préparations.

C'est par des conceptions théoriques toutes nouvelles qu'il avait été amené à les réaliser.

D'après lui, sa première Tuberculine, qui ne renfermait que les produits du bacille solubles dans l'eau et la glycérine, ne pouvait donner l'immunité que contre les toxines du bacille, mais ne s'attaquait pas au bacille lui-même. Pour agir directement sur celui-ci et le détruire, il était nécessaire d'injecter les parties

insolubles, donc précisément celles que la filtration éliminait dans la préparation de T. A. K. Seulement l'emploi de ces parties se heurtait à une difficulté : elles sont très rebelles à la résorption. Injectées sous la peau, elles restent sur place sans se désagréger, attirent les leucocytes et donnent naissance à un abcès. Celui-ci s'ouvre, le pus s'élimine et avec lui les bacilles injectés. Le problème consistait donc à trouver aux corps bacillaires une forme assimilable.

Mode de préparation. — Koch essaya de résoudre la difficulté en attaquant les bacilles par la voie chimique. A cet effet, il les fit macérer dans une solution de soude caustique normale à dix pour cent. Après trois jours il filtra sur papier buvard et neutralisa. Il obtint ainsi sa tuberculine T. A. (ainsi désignée à cause de sa réaction alcaline).

Mais cette préparation offrait encore le grave inconvénient de donner lieu à des abcès. Sa filtration ne parvenait pas à retenir tous les bacilles. « Au point d'inoculation, dit Koch, il se formait des abcès absolument stériles ne pouvant provenir que de la présence dans le liquide de bacilles tuberculeux morts et non résorbés par les tissus. Il fallait donc m'en débarrasser. »

C'est alors qu'il eut l'ingénieuse idée de recourir à la force mécanique pour désagréger les bacilles.

Il se sert de cultures bien desséchées dans le vide, et les triture longtemps dans un mortier d'agate avec un pilon de même substance de façon à morceler les bacilles. La poussière bacillaire ainsi obtenue, il la fait

macérer dans de l'eau distillée, qui extrait tout ce qui est soluble dans l'eau, puis toute la masse est soumise à la centrifugation. Deux couches se forment dans le liquide centrifugé : une inférieure boueuse et déposée au fond du vase formée par la poussière bacillaire ; l'autre supérieure, liquide, opalescente, exempte de bacilles et constituée par l'eau qui fut employée pour la macération et qui a dissous cinquante pour cent du poids des bacilles.

Ce liquide a reçu le nom de T. O. (tuberculine de la couche supérieure : obere Schicht) ; c'est en somme un extrait aqueux obtenu par macération des bacilles dans l'eau. Toutes les subtances qu'il contient sont également solubles dans la glycérine.

Quant à la couche boueuse inférieure formée de bacilles morcelés et dépouillés de tous leurs principes solubles dans l'eau, elle est soumise à une nouvelle pulvérisation beaucoup plus minutieuse, qui a pour résultat de désagréger les bacilles en particules extrêmement fines. On obtient ainsi un liquide opalescent ne renfermant que les principes insolubles dans l'eau. C'est la tuberculine T. R. ou tuberculine résiduelle, qui additionnée de vingt pour cent de glycérine serait pour Koch la véritable tuberculine.

La T. R. est livrée dans des flacons bouchés à l'émeri, contenant chacun 1 centimètre cube d'un liquide très légèrement opalescent. Le liquide contient par centimètre cube 10 milligrammes environ de substance active On l'amène à la dose nécessaire pour son utilisation en le diluant soit au moyen de la

solution physiologique de sel marin, soit au moyen de la solution de glycérine à vingt pour cent.

La marche à suivre dans le traitement est la suivante : Les injections de T. R. sont pratiquées comme celles de la tuberculine primitive.

« On commence, nous dit Koch, par une dose de 1/500e de milligramme ou même moins. On aura rarement une réaction. Si par hasard la réaction avait lieu, il faudrait diluer la solution encore davantage. Les injections seront faites tous les deux jours environ et l'on augmentera lentement les doses de façon à éviter autant que possible des ascensions thermiques supérieures à un demi-degré. Si les injections déterminaient de l'hypothermie, il faudrait avant de les reprendre attendre qu'elle eut complètement disparu. »

Koch arrive ainsi à injecter 20 milligrammes et lorsqu'à ce moment il ne se fait aucune réaction, il suspend le traitement durant un long intervalle.

En somme la technique se rapproche beaucoup de celle donnée pour T. A. K. sauf qu'elle implique plus de ménagements. La T. R. n'est pas injectée tous les jours comme T. A. K., les réactions intenses sont à éviter, Koch recommande d'attendre toujours la fin d'une réaction avant de procéder à une nouvelle piqûre.

La tuberculine T. R. possède d'après Koch des propriétés immunisantes remarquables.

Les animaux deviennent complètement réfractaires à la tuberculose deux ou trois semaines après l'injection de hautes doses.

Dans la tuberculose humaine, elle donne les résul-

tats suivants : le lupus s'améliore toujours et souvent guérit. Chez les poitrinaires, l'expectoration diminue et tarit, les râles disparaissent, les zones de matité se rétrécissent, le poids augmente, la température redevient peu à peu normale.

Mais pour obtenir ces effets il faut que l'affection ne soit pas trop avancée.

En somme ce sont les résultats que Koch avait déjà promis avec T. A. K. qu'il considère pourtant comme bien inférieure à T. R. « Il n'est pas possible, dit-il, d'obtenir une préparation supérieure à T. R. et tout ce qui laissera se réaliser par les cultures de bacilles tuberculeux, le sera par ce produit. »

Résultats obtenus avec la Tuberculine T. R. — Autant la réception faite à la première tuberculine avait été ardente et enthousiaste, autant l'accueil qui échut à la T. R. fut froid. Sans doute, on était encore sous l'impression de l'ancienne déconvenue. Tous ceux qui avaient eu de mauvais résultats et surtout des accidents avec la première tuberculine ne voulurent pas ou plutôt n'osèrent pas utiliser T. R. Ils en avaient bien le droit d'autant que le nouveau mémoire de Koch ne brillait pas en tous ses points par la clarté. Ainsi, M. Lemière faisant bien ressortir ses désiderata dans une note critique (Journal des sciences médicales de Lille, 1897), écrit-il : « Koch nous avertit que le remède ne réussit pas dans les tuberculoses fébriles et il nous annonce qu'il a été très efficace chez des malades présentant de grandes oscillations dépassant 1 degré ». Aussi se montrait-il un peu surpris de voir

dans un travail de longue haleine et depuis si longtemps poursuivi par un savant de la valeur de Koch, autant de contradictions et aussi peu de faits précis.

Résultats obtenus : 1° Chez l'animal ; 2° Chez l'homme.

I. Chez l'animal.

Koch affirmait que sa nouvelle tuberculine guérissait l'animal atteint de tuberculose au début et améliorait beaucoup ceux en pleine évolution.

Ces faits furent loin d'être confirmés dans la suite, aucun auteur n'a pu les retrouver.

Arloing, Courmont et Nicolas étudient la nouvelle tuberculine de Koch comme ils avaient étudié l'ancienne, et ne lui trouvent aucune des propriétés annoncées par Koch.

Baumgarten ne sauva aucun des 54 animaux tuberculisés qu'il traita par la tuberculine T. R. Les animaux traités mouraient même plus vite que les animaux témoins.

Hubler traite 45 cobayes et 15 lapins, tous les animaux en expérience sont morts, et beaucoup sont morts plus rapidement que les animaux de contrôle non inoculés.

Letulle et Peron n'ont constaté aucune amélioration sur les animaux traités.

Maragliano constate chez ses animaux la même réaction, qu'ils fussent inoculés avec la tuberculine ancienne ou avec la nouvelle.

Kresline, cependant, obtient chez le cobaye une

certaine immunité contre la tuberculose avec la tuberculine T. R. Les animaux ne succombent en moyenne que 810 jours après l'infection, tandis que les animaux de contrôle qui n'avaient pas reçu préalablement de tuberculine mouraient 21 jours après l'infection.

II. Chez l'homme.

Koch affirmait avoir obtenu chez des tuberculeux pulmonaires et des lupiques une amélioration beaucoup plus sensible qu'avec la tuberculine ancienne : « Si je ne dis pas guérison, c'est que je veux attendre un certain temps, avant de voir s'il y a récidive ». Il déclarait n'avoir jamais vu de symptômes secondaires venant compromettre la santé du malade. « Presque tous les sujets traités prenaient du poids dès le commencement du traitement et cette augmentation se continuait jusqu'à la fin du traitement ».

Si on recherche quels furent les résultats recueillis par les différents expérimentateurs, on voit qu'ils ont été très variables.

a) Auteurs défavorables à l'emploi de T. R.

Pfeifer, Schroeder, Schrœbe, Rouder, Senator, Leyden, van Hoorn sont nettement défavorables à l'action de la tuberculine T. R.

Huber traite 2 tuberculeux au début. Peu de temps après l'injection de T. R., il constate pour la première fois des bacilles dans les crachats, et chez l'un des malades l'atteinte d'un sommet sain antérieurement,

Schutze, sur 9 cas traités, relève 3 améliorations légères, mais aussi 3 aggravations.

Maragliano voit chez 3 tuberculeux l'augmentation de la fièvre et des lésions pulmonaires.

Langerhans voit se développer une tuberculose miliaire après 2 injections.

Bussenius et Cossmann sur 24 traités : 3 améliorations de tuberculose laryngée et de lupus ; 3 améliorations d'infiltration pulmonaire ; mais, d'autre part, 7 tuberculeux pulmonaires aggravés.

Vaquier traite 5 enfants : aucune amélioration et par contre 3 aggravations.

Letulle et Peron, Lecler et Jaboulay ne constatent aucune amélioration chez leurs malades.

Bounhiol (thèse Lyon, 1878), conclut que la tuberculine T. R. est un médicament impuissant et de plus un remède dangereux.

b) **Auteurs n'ayant pas d'opinion fixe.**

Spengler est en principe favorable ; mais il reconnaît cependant qu'on peut avoir des résultats défavorables par un accroissement de la sensibilité nerveuse.

Rumpf, Slawyk ont obtenu des résultats très variables.

Eve de Philadelphie : 3 cas favorables ; 3 défavorables.

Ces auteurs tout en reconnaissant l'existence de fâcheux effets de la tuberculine essayent de les expliquer par l'inégale activité des échantillons envoyés et le manque de constance de leur composition.

c) **Auteurs favorables à l'emploi de T. R.**

Dauriac dit avoir obtenu de très bons résultats. Plus de 2000 injections ont été faites sans élévation de température, la fièvre tombe vite, l'appétit revient et avec lui un bien-être général, les crachats s'éclaircissent, les hémoptysies et la diarrhée disparaissent, les ganglions s'affaissent et disparaissent, les ulcérations se ferment.

Benoît déclare que T. R. ne peut avoir aucune action nocive, que les accidents signalés doivent être mis le plus souvent sur des fautes de technique. Il conseille cependant d'être très prudent dans l'emploi de ce médicament : « Le choix des malades, leur examen raisonné et une technique parfaite basée sur une expérience complète de la T. R. et de son emploi sont des facteurs indispensables de succès ».

Petruschky en arrive aux mêmes conclusions que Benoît et déclare que T. R. est un très bon remède à condition qu'on sache bien l'employer. Baudach (directeur du sanatorium de Schœnberg), affirme que la tuberculine lui a donné des résultats incontestablement favorables.

Spengler à Davos-Platz considère la T. R. comme un remède très précieux en phtisiothérapie.

Peters : « Les malades, nous dit-il, présentaient à la suite de quelques injections des améliorations surprenantes qu'ils n'avaient pu réaliser en passant de longs mois dans les hautes montagnes ».

Pottenger, Kossel, Somme, Seeligmann, Doutrelepont obtiennent de très bons résultats.

Remboldt a obtenu des guérisons avec T. R. Mais, pour lui, la tuberculine n'agit d'une façon efficace que si les tuberculeux traités ne sont pas atteint d'une lésion mixte et si leur lésion est au début.

Brocchieri, Raw sont très favorables à T. R.

Barney traita 32 malades, il eut 14 améliorations non douteuses.

Denyson eut les mêmes résultats.

Rhyn obtient 83 0/0 de guérisons. Il n'emploie que des doses très faibles de tuberculine et cesse le traitement lorsque la fièvre apparaît.

Mœller et Kayserling dans un grand nombre de cas de tuberculose pulmonaire ont joint au traitement hygienodiététique l'emploi de la tuberculine. Ils n'ont jamais observé de troubles graves et souvent des améliorations notables.

Stark, de Munich emploie la T R avec succès.

Krause se loue lui aussi des bons succès de la tuberculine.

Gœtsch, Freymuth, Weicker, Turban à Davos sont des défenseurs de la méthode Koch.

D'après tous ces auteurs T R donne des résultats très encourageants et serait beaucoup plus inoffensive que la lymphe primitive de Koch. Comme on le voit il semble que l'on n'ait pas dit le tout dernier mot sur la tuberculine T R et dans quelques hôpitaux, notamment en Allemagne, on continue son emploi. Krause pense que si l'on a eu des accidents c'est peut-être parce qu'on n'a pas su user du médicament. « Peut-être si les expériences avaient été faites d'une façon moins hâtive, aurions-nous vu de meilleurs résultats. »

Causes de la diversité des résultats obtenus. — Nous venons de voir que les premiers résultats obtenus par les différents expérimentateurs ont été très variables. D'après les uns la tuberculine T. R. est non seulement un médicament impuissant, mais encore un remède dangereux. D'après d'autres au contraire T. R. se montrerait inoffensive et les résultats obtenus seraient très encourageants. A quoi rattacher ces divergences d'opinions :

1° Impureté des premières préparations de tuberculine.
2° Direction du traitement à la tuberculine T. R.

1° Impureté des premières préparations de tuberculine.

Les premiers envois de tuberculine de la fabrique de Hœchst étaient loin d'être purs, aussi soulevèrent-ils de vives critiques qui n'étaient pas sans fondement et dont l'effet retentit sur la valeur même de la méthode.

Von Neneki, von Maczenki, von Logucki ayant observé chez leurs malades des phénomènes de réaction intenses, examinent la tuberculine au point de vue bactériologique et y rencontrent des pneumocoques, des staphylocoques, des streptocoques qui cultivent ensemencés sur agar glycériné.

Bussénius observe chez un même malade des réactions variables suivant les flacons de T. R, ce qui démontre les différences constitutives de la nouvelle tuberculine suivant les échantillons utilisés. L'examen du produit confirme la valeur de ces critiques.

Maragliano, Nocard trouvent une quantité notable de bactéries et de levures.

Schrœder trouve dans les échantillons de T. R. des diplocoques, des microcoques, des bacilles, des moisissures.

Bouchard déclare que la « nouvelle tuberculine est un produit industriel impur et malpropre, contenant des bactéries, impossible par conséquent à étudier au point de vue scientique.

2e Direction du traitement à la tuberculine T. R.

Etant donné un malade tuberculeux auquel convient le traitement par la nouvelle tuberculine, de quelle façon diriger ce traitement ? A quelle dose débuter ? A quelle dose s'arrêter? Peut-on rapidement élever les doses! Doit-on distancer davantage les injections au fur et à mesure que les doses s'élèvent. Voilà autant de questions qui n'étaient pas résolues et qui étaient très diversement tranchées par les médecins qui les avaient envisagées.

Celui qui aurait voulu s'en tenir aux seuls préceptes de Koch aurait été très embarrassé, celui qui irait chercher dans les articles de 1898-1901 un supplément de lumière risquerait peut-être d'y trouver plus d'obscurité que d'éclaircissements. En effet, suivant son tempérament personnel, suivant l'idée qu'il se fait du mode d'action du médicament, suivant ses déboires du début, suivant l'affection tuberculeuse qu'il a entreprise, chaque auteur se fait un peu sa méthode.

Et d'abord à quelle dose débuter?—A cette première question Koch nous donne, il est vrai, une réponse : « On commence par injecter 1/500 de milligramme de

substance solide; c'est là une dose si petite qu'elle ne provoque de réactions que dans les cas exceptionnels, si toutefois cette réaction avait lieu, il faudrait diluer davantage le liquide ». Cette dose du début indiquée par Koch est celle qui est le plus généralement adoptée; cependant certains expérimentateurs emploient des doses un peu plus fortes, et d'autres, au contraire, comme Spengler, van Hoorn, nous disent qu'ils commencent presque toujours par 1/1000 de milligramme de substance solide.

La question d'âge n'a pas été soulevée par Koch. Conviendrait-il de débuter par 1/500 de milligramme chez les enfants ? Nulle part on ne trouve de renseignements à ce sujet ? Aussi les expérimentateurs agissent-ils d'après leur expérience personnelle. Slawyck traite deux enfants : chez le premier il commence par 1/1000 de milligramme, mais il observe de la fièvre, des sueurs, du collapsus, il abaisse la dose à 1/2000 ; il devient encore plus prudent pour le second, il commence par 1/4000, puis 1/2000, 1/1000 de milligramme. Gerber et Prang ont commencé chez des enfants de 2 à 8 ans par 1/600 de milligramme, chose qui diffère à peine de la dose initiale normale de Koch.

Sur la *question de progression des doses*, Koch ne donne aucun chiffre, même approximatif. « Les injections, dit-il, sont répétées tous les deux jours, on augmente très lentement la dose de façon à éviter autant que possible toute élévation de température de 1 degré. Il est regrettable qu'il n'ait pas communiqué sa pratique exacte ; s'il pensait qu'une regle fixe devait souffrir trop d'exceptions, il aurait pu donner

une observation type du malade suivi par lui, capable de servir de modèle.

L'idée de doubler chaque fois la dose précédemment injectée devait naturellement venir à l'esprit. C'est ainsi que Bussénius double chaque fois la dose précédente et s'arrête à la dose de 20 milligrammes de substance active, la durée minima du traitement ayant été de 29 jours. Herzfeld progresse plus lentement. C'est ainsi qu'il lui a fallu souvent plusieurs mois pour atteindre 10-20 milligrammes sans fièvre, et pense que les élévations de la température sont le plus souvent évitées lorsque au lieu de doubler chaque fois la dose on progresse très lentement. Baudach (directeur du sanatorium de Schœnberg) procède aussi bien plus lentement que Bussénius. A partir de la 6e ou 8e injection il cesse de doubler les doses et de plus il commence à espacer davantage les séances. Doutrelepont après avoir commencé par doubler les doses remarque bientôt des élévations de la température chez des malades jusque là sans fièvre, il devient alors plus prudent et modifie la progression, il observe encore des élévations de température aux environs de 2/5 à 3/5 de milligramme; il redouble encore de prudence et il n'atteint, par exemple, 8/500 de milligramme qu'après la dixième injection.

Dans toutes ces méthodes si différentes, on voit pourtant la même idée directrice : injecter des doses croissantes tout en diminuant les phénomènes réactionnels. Tous les médecins obéissent à la règle essentielle de Koch, encore bien qu'ils diffèrent complètement les uns des autres. Nous verrons dans

la suite combien cette progression des doses était trop rapide.

Reste une dernière question concernant la direction du traitement. *A quelle dose faut-il s'arrêter ?* la dose ultima étant atteinte faut-il continuer à l'injecter pendant un certain temps ? A quel moment peut-on juger le traitement terminé ? On ne trouve encore aucun renseignement précis à ce sujet. Si on cherche la réponse dans le mémoire de Koch : « J'ai généralement poussé les injections jusqu'à 20 milligrammes et dès que cette quantité ne produisait plus de réaction, je cessais le traitement ou bien je n'injectais plus qu'à intervalles prolongés ». Et plus loin. « La méthode que j'ai suivie et qui consiste à injecter des doses d'abord très faibles qu'on porte ensuite progressivement jusqu'à 20 milligrammes est-elle la meilleure ? Je n'oserais l'affirmer. » — Spengler Rumpf, Baudach ont poussé la dose jusqu'à 20 milligrammes, mais ils ne nous disent pas s'ils ont continué à injecter cette dernière dose pendant un certain temps — Bussénius considère le traitement comme terminé quand cette dose ultime a été atteinte. Mais il semble regretter la méthode qu'il a suivie car, ayant observé des diminutions de poid chez 5 malades sur 15 traités jusqu'au bout, il les attribue aux doses trop élevées de T. R. ; les malades ont, en effet, perdu leur poids dans la seconde moitié de la cure, aussi est-il décidé à ne pas dépasser la dose de 1 milligramme. Du reste bon nombre d'auteurs qui ont publié des résultats favorables ont observé ces derniers à des doses bien inférieures à 20 milligrammes, tels Doutrelepont, Petruschky, etc. Ce dernier auteur

qui expérimente la tuberculine depuis très longtemps et dont la pratique est beaucoup plus étendue que celle des autres auteurs, emploie une méthode qui mérite d'être citée. Il procède comme il dit « par étapes ». C'est là une méthode nouvelle qui paraît lui appartenir, car Koch n'y fait pas allusion dans ses travaux. Les malades sont soumis à une cure assez courte, au bout de laquelle ils sont poussés à 2-3 milligrammes de tuberculine T. R., puis abandonnés pour un certain temps s'ils ne réagissent plus à des injections diagnostiques d'ancienne tuberculine (10-15 milligrammes). Après une pause de quelques mois, ils reviennent se faire traiter. A cette époque, le médecin tâte leur susceptibilité à l'ancienne tuberculine et suivant la réaction produite par celle-ci, il reprend la série des injections de T. R. en commençant par une dose plus ou moins forte. Cette méthode de traitement doit donc durer longtemps ; mais c'est celle qui aurait donné à son auteur les meilleurs résultats.

En somme pour la tuberculine T. R. comme pour l'ancienne tuberculine T. A. K. on se trouve en présence de résultats et d'appréciations tellement contradictoires que l'on ne sait vraiment sur quoi baser une opinion pour conclure.

On peut cependant déclarer que tout réside dans le choix du malade, dans la dose à lui injecter et dans la grande attention que l'on apportera à la direction du traitement. Nous verrons plus loin les progrès qui ont été réalisés dans la suite grâce à une étude plus approfondie de la tuberculine, et un emploi plus judicieux de ce remède.

CHAPITRE IV

TUBERCULINES DIVERSES ET ÉPURÉES

Si les premières recherches de Koch n'ont pas été suivies de succès, elles ont eu néanmoins le mérite d'exciter la sagacité des savants. Les insuccès ont été étudiés avec soin et chaque expérimentateur a essayé d'y remédier. Des modifications nombreuses ont été apportées à la méthode de Koch. Nombre d'auteurs ont cherché à perfectionner la tuberculine primitive, à la modifier chimiquement pour en séparer la partie utile des substances associées nuisibles auxquelles on rapportait tous les accidents observés. Quelques-uns semblent croire vraiment que le bacille tuberculeux secrète en même temps que des produits toxiques un produit spécial qui guérit, que le tout est de l'isoler à l'état de pureté par des manipulations bien combinées pour la plus grande gloire de la chimie moderne et de la médecine. Nous avons donc assisté à l'éclosion d'une foule de tuberculines, toutes devant guérir plus sûrement les unes que les autres. Nous allons dans ce chapitre exposer les procédés de fabrication de ces divers produits.

Il est assez difficile de donner une classification exacte de ces différentes tuberculines. Nous étudierons d'abord :

1° Celles préparées avec des **bacilles humains** : *a)* tub. à toxines *exo-bacillaires, b)* tub. à toxines *endo-bacillaires c)* tuberculines à toxines *exo et endo-bacillaires d)* tuberculines *modifiées et épurées, e)* tuberculines préparées avec des *bacilles humains associés à d'autres parasites ;*

2° Les tuberculines préparées avec **des bacilles bovins ;**

3° Les tuberculines préparées avec des **bacilles aviaires et pisciaires ;**

4° **Extraits préparés en vue de produire l'immunité** chez des animaux fournisseurs de sérum antituberculeux.

Enfin nous indiquerons en quelques mots comment se pratique le dosage des tuberculines.

1° TUBERCULINES PRÉPARÉES AVEC DES BACILLES HUMAINS

a Tuberculines à toxines exo-bacillaires

BOUILLON FILTRÉ DE DENYS B. F. H.

Denys désigne sa Tuberculine sous le nom de Bouillon filtré B F. H. ou simplement B. F.

Considérations qui ont amené Denys à n'utiliser que le simple filtrat des Cultures.

« Il a semblé à Denys tout rationnel de consacrer au B. F. la plus grande attention vu que les simples

filtrats d'autres microbes s'étaient révélés comme agents d'immunisation de tout premier ordre. « Quels sont, en effet, les produits employés pour la préparation des sérums antidiphtérique et antitétanique ? C'est la culture simplement dépouillée de tout germe et ne renfermant que la sécrétion des microbes de la diphtérie et du tétanos. Et pourtant à elle seule elle vaccine les chevaux à un si haut degré qu'il suffit d'une petite quantité de leur sérum pour conférer à l'homme et aux animaux une immunité solide contre ces infections. Pourquoi la culture filtrée du bacille de la tuberculose ne serait-elle pas douée elle aussi de propriétés vaccinantes et pourquoi ne pourrait-elle pas réaliser sur le terrain de la vaccination antituberculeuse ce que les produits similaires des bacilles diphtérique et tétanique réalisent sur le terrain de la vaccination antidiphtérique et antitétanique ? »

Mode de préparation, caractères qui le distinguent des différentes autres tuberculines.

Le produit dont se sert Denys est simplement un liquide absolument transparent, jaune brun, obtenu en filtrant d'abord sur du papier, puis sur le filtre Chamberland une culture de bacilles tuberculeux se développant bien sur du bouillon de veau peptonisé et additionnée de 5 pour cent de glycérine.

Pour empêcher son infection ultérieure par d'autres microbes, Denys ajoute à la préparation 0,25 pour cent d'acide phénique ou un peu de thymol.

La tuberculine de Denys est employée très diluée

Elle n'a subi ni évaporation, ni chauffage, ni manipulation chimique quelconque. Ces caractères la distinguent des tuberculines dans lesquelles entrent des sécrétions de bacilles mais qui ont été soumises durant leur préparation à la dessication, à des températures élevées ou à des réactifs chimiques, toutes actions que Denys considère comme nuisibles à certains principes immunisants contenus dans le bouillon.

T A K ou tuberculine ancienne de Koch se distingue de B F d'abord par l'élimination de principes altérables par le chauffage, ensuite par la présence des principes extraits à chaud du corps des microbes.

T A ; — T O et T R ; B E ces tuberculines sont préparées par les corps bacillaires exclusivement.

La tuberculine de Denys est employée en une série de dilutions de 10 fois en 10 fois plus faibles. Celles-ci fabriquées par l'Institut bactériologique de Louvain sont livrées en petits flacons de 5 centimètres cubes et portant les désignations suivantes :

$\frac{\text{T O}}{10.000}$	pour la solution à	$\frac{1}{10.000.000}$
$\frac{\text{T O}}{1.000}$	— — —	$\frac{1}{1.000.000}$
$\frac{\text{T O}}{100}$	—	$\frac{1}{100.000}$
$\frac{\text{T O}}{10}$	— — —	$\frac{1}{10.000}$

T 0	— — —	$\frac{1}{1.000}$
T I	— — —	$\frac{1}{100}$
T I I	— — —	$\frac{1}{10}$.
T I I I	— — —	pure.

TUBERCULINES DE JACOBS

Sa dénomination est T. J.

Elle provient d'une culture sur bouillon de bacilles de la tuberculose humaine de virulence toujours identique et contrôlée, bacilles dont l'origine remonte à une race entretenue pure par la reproduction sur culture. Cette culture est laissée à l'étuve pendant un temps déterminé.

Après évaporation à chaud dans le vide jusqu'à réduction à 8 pour cent du volume primitif, les cultures sont filtrées au filtre Chamberland et stérilisées. Le liquide obtenu, mélangé à de la glycérine constitue une liqueur mère dont les dilutions à titres différents fournissent les 7 degrés ou numéros de T J dont l'activité croît du n° 1 au n° 7.

Cette tuberculine est livrée dans le commerce dans des ampoules de couleurs variées qui différencient les 7 dilutions.

N° 1	ampoule	de verre	jaune
— 2	—	—	bleu pâle
— 3	—	—	blanc
— 4	—	—	violet
— 5	—	—	bleu foncé
— 6	—	—	vert
— 7	—	—	fumé

TUBERCULINES PRÉPARÉES PAR LE PROFESSEUR S. ARLOING, DE LYON. POUR LES APPLICATIONS CLINIQUES

(Dû à l'obligeance de M. le professeur S. Arloing)

« Les préparations mères sont :

1° Le bouillon filtré (B F) sur bougies de porcelaine, d'une culture homogène âgée de 6 semaines du bacille tuberculeux de S. Arloing.

2° Le décocté mixte (D M) formé d'un mélange à parties égales ; *a*), du décocté dans l'eau simple des bacilles de la culture ci-dessus isolé des bacilles par filtration sur porcelaine ; *b*) du décocté des mêmes bacilles dans l'eau alcalinisée ; *c*) de la dilution de ces bacilles décoctés dans un volume d'eau égal à celui de la culture primitive.

Ces tuberculines B F et D M sont employées après dilutions dans l'eau stérilisée.

Généralement avec B F on prépare les dilutions ci-après :

1°. — B F à 1/10.000.000
2°. — B F à 1/1.000.000
3°. — B F à 1/100.000
4°. — B F à 1/10.000
5°. — B F à 1/100

On arrive enfin à B F pur.

On dilue le décocté D M dans les mêmes proportions.

La comparaison de ces dilutions à la tuberculine de Beraneck et au bouillon de Denys montre :

Activité B F pur = activité bouillon Denys pur.

B F à 1.000.000 = dilution A/128 de tuberculine de [Beraneck

B F à 100.000 = dilution A/32 de la tuberculine de [Beraneck.

D M à 100.000 = B F Arloing à 1/1000.

Donc D M est 100 fois plus actif que B F.

Mode d'emploi. — 1° *Cure avec B F seul.* — Commencer par injecter 1/20 de centimètre cube de la dilution B F à 1/10.000.000 et augmenter par 1/20 ou 1/10 de centimètre cube à chaque injection suivant la sensibilité du malade, jusqu'à l'injection de 1 centimètre cube de cette dilution. La sensibilité du sujet dictera les doses et leur espacement.

Passer alors à la dilution B F 1/1.000.000, injecter deux fois de suite une dose de 1/20 de centimètre cube ; puis progresser comme plus haut et arriver à employer B F à l'état pur.

2° *Cure combinée de B F et D M.* — Il est préférable de ne pas commencer la cure par D M même très dilué. Normalement commencer par B F à 1/10.000.000 et progresser par vingtième ou dixième de centimètre cube en suivant les solutions décimales.

Arrivé à 1 centimètre cube de B F 1/10.000 alterner avec des solutions de D M 1/100.000. Généralement, cette solution de D M est bien tolérée ; dans le cas

contraire, prendre la dilution D M 1/1.000.000 conduire parallèlement les deux cures jusqu'à l'emploi de la dilution B F 1/100. Celui-ci étant achevé, continuer avec les dilutions de D M jusqu'à D M 1/100.

La fin de la cure étant subordonnée à la marche clinique du cas, il n'est pas toujours avantageux de chercher systématiquement à employer les grosses doses. Il semble préférable de prolonger l'usage des doses moyennes en revenant à la dose optima individuelle.

Cette technique est celle que nous suivons dans le plus grand nombre des cas avec le docteur Dumarest, médecin chef du Sanatorium d'Hauteville (Ain). »

Tuberculine de Hœntjens

Hœntjens place des bacillles tuberculeux à l'intérieur d'un filtre et emploie comme tuberculines les toxines qui diffusent à travers les parois de ce filtre.

Il en décrit 3 variétés. En mettant dans le filtre les bacilles en suspension dans du sérum, il obtient une tuberculine qu'il appelle F ; en les faisant pousser sur gélose glycérinée, une tuberculine *F*; et sur pomme de terre glycérinée une tuberculine F K.

b Tuberculines à toxines endocellulaires

Emulsion bacillaire de Kock F. B. K. ou nouvelle tuberculine

Bien que Koch eut cru trouver dans T. R. la forme définitive et ultime de la médication spécifique de la

tuberculose, il fit connaître en 1901 une nouvelle tuberculine : Emulsion bacillaire ou E. B. K.

Koch s'est efforcé de préparer une tuberculine autant que possible complète. — Les tuberculines précédentes, en effet, ne renfermaient qu'une partie du bacille tuberculeux. Or l'on sait d'après les recherches faites sur l'immunité, que cette dernière a l'habitude d'être constamment spécifique, au point que si on immunise un homme ou un animal contre l'ancienne tuberculine, l'homme ou l'animal n'est pas encore par cela même immunisé contre toutes les substances du bacille tuberculeux. Il a donc cherché une tuberculine qui renferme autant que possible toutes les substances du bacille tuberculeux de façon à donner une immunité complète. La tuberculine B E représente une émulsion de tous les bacilles vivants bien broyés.

Pour fournir T R, les corps bacillaires subissaient une extraction à l'eau avant d'être livrés à la désagrégation complète. Dans la préparation de B E, cette extraction n'a pas lieu, mais les bacilles comme tels sont pulvérisés jusqu'à ce qu'ils deviennent invisibles. On recueille ainsi un liquide opalescent, contenant aussi bien les principes solubles qu'insolubles dans l'eau et équivalent par conséquent à T O + T R.

Un centimètre cube de ce produit renferme 0 gr. 005 de bacilles pulvérisés.

c Tuberculines à toxines exo et endo bacillaire

TUBERCULINE DE BÉRANECK

« La tuberculose est une maladie microbienne. Son

évolution dépend de deux facteurs : le bacille tuberculeux, l'état du mécanisme défensif de l'organisme. Ce dernier qui est sujet à de grandes variations semble jouer le rôle prépondérant.

En général, le cours de la maladie est chronique ; cette chronicité est en relation avec les procédés pathologiques de toxines sécrétées par le bacille. Les unes solides, exotoxines, se diffusent facilement. Ces dernières constituent l'arme la plus redoutable du bacille ; elles lui permettent de résister à l'action bactériolytique des cellules protectrices et de produire graduellement la nécrose des tissus infectés.

Nous devons faire échec à l'infection tuberculeuse : 1° en renforçant la résistance des leucocytes et en activant leur pouvoir bactériolytique ; 2° en favorisant la production d'anticorps qui vont neutraliser les toxines sécrétées in vivo.

Les toxines thérapeutiques doivent satisfaire aux conditions suivantes : être solubles et par suite exactement dosables ; être moins toxiques que les toxines sécrétées in vivo par le bacille. Elles doivent être absorbées et digérées par les cellules protectrices de façon à ce que la résistance de ces cellules soit accrue et leur pouvoir bactériolytique stimulé.

La toxine vaccinale que j'ai voulu préparer, n'est pas un sérum ; elle ne contient pas d'anticorps, et par conséquent n'exerce pas per se une action antitoxique. Elle agit comme un stimulant des cellules protectrices qui, livrées à elle-mêmes, n'ont pas le pouvoir de se débarrasser du bacille. Nous ne devons pas perdre de vue que cette vaccination est très difficile à réaliser

lorsque le mécanisme défensif est plus ou moins imbibé par l'injection tuberculeuse.

Comme le bacille attaque son hôte par ses exotoxines et ses endotoxines, j'ai préparé une toxine contenant ces deux groupes. Mes exotoxines renferment les produits solubles sécrétés par le bacille dans un bouillon spécial dérivé d'une macération glycérinée de veau non neutralisée. Les peptones commerciales sont exclues de cette préparation, car elles produisent par elles-mêmes une action thermique et toxique sur le sujet tuberculeux.

Après culture du bacille dans ce bouillon, celui-ci est filtré au papier, puis au Chamberland, puis concentré dans le vide en consistance sirupeuse. Ces exotoxines ne sont, quoique de la même famille, nullement semblables à celles produites dans le corps humain ; elles sont faiblement toxiques et leur action vaso-dilatatrice est faible.

Les bacilles tuberculeux séparés par filtration, puis soigneusement lavés à l'eau, sont plongés dans une solution de 1 pour cent d'acide orthophosphorique, qui extrait certaines endotoxines : leur action vaso-dilatatrice est faible.

Un mélange à parties égales de l'exotoxine et de l'endotoxine ci-dessus constitue ma tuberculine. Pour les mélanger il faut les diluer. En combinant 19 centimètres cubes d'eau distillée avec un demi centimètre cube d'exotoxine et un demi centimètre cube d'endotoxine, on à 20 centimètres cubes d'un liquide clair. Cette dilution au 1/20^{e} représente la solution originelle de tuberculine dont toutes les autres sont dérivées.

La tuberculine de Béraneck est livrée dans le commerce en 17 solutions principales : la solution la plus faible est A/512, la plus forte est H.

$$H = T\ B\ K \text{ pure} \quad \frac{A}{4} = T\ B\ K/512$$

$$G = T\ B\ K/2 \quad \frac{A}{8} = T\ B\ K/1.024$$

$$F = T\ B\ K/4 \quad \frac{A}{16} = T\ B\ K/2.048$$

$$E = T\ B\ K/8 \quad \frac{A}{32} = T\ B\ K/4.096$$

$$D = T\ B\ K/16 \quad \frac{A}{64} = T\ B\ K/8.192$$

$$C = T\ B\ K/32 \quad \frac{A}{128} = T\ B\ K/16.384$$

$$B = T\ B\ K/64 \quad \frac{A}{256} = T\ B\ K/32.768$$

$$A = T\ B\ K/128 \quad A/2 = T\ B\ K/256 \quad \frac{A}{512} = T\ B\ K/65.536.$$

d Tuberculines modifiées et épurées

TUBERCULINE ÉPURÉE DE HUNTER ET CHEYNE

Hunter et Cheyne après s'être renseignés sur la composition chimique exacte de la tuberculine brute de Koch et avoir étudié les différents éléments cons-

titutifs de la lymphe au point de vue des actions particulières qu'ils possèdent sur les animaux, se sont préoccupés des moyens d'arriver à isoler tout ce qui leur paraissait nocif pour obtenir ainsi un produit épuré, dépouillé de tout principe toxique.

Au cours de ces différentes opérations, dans lesquelles l'alcool, déjà utilisé par Koch, joue un rôle prépondérant, ils ont isolé une série de 5 précipités A, A^2, B, C, et C B, parmi lesquels ils ont eu à choisir celui qui répondait le mieux au but à atteindre.

Ils appellent :

Précipité A : le précipité obtenu en traitant 1 centimètre cube de lymphe brute par 10 centimètres cubes d'alcool absolu. Ce précipité contient des albumoses, une certaine proportion de sels, de la mucine, de la glycérine, des matières colorantes.

Précipité A^2 : il est obtenu en traitant 1 centimètre cube de lymphe brute de Koch par 7 centimètres cubes d'alcool à 70 pour cent additionné de 2 centimètres cubes d'eau.

Précipité B : on précipite les albumoses de la tuberculine par le sulfate d'ammoniaque. On reprend le précipité par l'eau, on dyalise et on lave.

Précipité C : il contient surtout les alcaloïdaux de la tuberculine. Il est obtenu en faisant agir de l'acide picrique à 5 pour cent sur le résidu de l'évaporation, au bain-marie, du filtrat alcoolique provenant des opérations de A et A^2.

Précipité C B : pour l'obtenir Hunter verse 2 centimètres cubes de tuberculine brute goutte à goutte dans 20 centimètres cubes d'alcool absolu ; il filtre le

précipité et l'évapore au bain-marie à 40 degrés centigrades, de façon à le débarrasser de l'alcool. Il place le résidu sur le dialyseur et le reprend avec 12 centimètres cubes d'eau distillée ; il ajoute 2 centimètres cubes de glycérine; quelques cristaux de thymol et de l'eau en quantité suffisante.

Le précipité A^2 possède une action pyrétogène moins prononcée que celle de A. — Les précipités A et C sont tous les deux des principes curateurs de la lésion tuberculeuse, mais tandis que A n'a qu'une action phlogogène, c'est-à-dire détermine une inflammation locale avec peu ou pas de fièvre, C, injecté dans la peau du tuberculeux produit la fièvre sans réaction locale. C'est donc pyrétogène, non phlogogène. — Le produit B a une action thérapeutique évidente sur les foyers tuberculeux malades ; il engendre la réaction locale sans donner lieu à la moindre réaction générale. En enlevant par dialyse les produits pyrétogènes de C on obtient une nouvelle préparation C B, celle-ci donne une amélioration semblable à celle de la tuberculine primitive ; elle offre l'avantage considérable de ne donner ni abattement, ni nausées, ni dyspnée.

D'après Hunter et Cheyne, c'est elle qu'il faut employer.

Cette tuberculine a été peu étudiée

Tuberculine de Klebs.

Klebs s'est efforcé d'extraire de la lymphe de Koch une substance douée des mêmes propriétés curatives, mais débarrassée des principes nocifs qui provoquent

les accidents reprochés au remède. Pour lui, il existe dans les cultures de bacilles de Koch deux substances antagonistes : l'une se trouve dans les corps des bacilles, c'est elle qui produit l'inflammation, la leucocytose et la nécrose ; l'autre est excrétée par les bacilles et s'accumule dans le bouillon de la culture. Cette dernière possède l'action curative, aussi la sépare-t-il du principe inflammatoire nuisible par des précipitations au moyen de l'alcool et du bismuth. Il désigne le principe curatif sous le nom de tuberculocidine.

Le mode de préparation de ce remède est le suivant : 5 centimètres cubes de lymphe de Koch sont traités par 100 centimètres cubes d'alcool absolu ; on obtient un dépôt épais de coloration jaune foncé, qu'on filtre après l'avoir brassé et lavé avec 100 centimètres cubes d'alcool absolu, 100 centimètres cubes de chloroforme et de benzine.

La matière desséchée à l'étuve à 56 degrés, est reprise par 100 centimètres cubes de glycérine et additionnée d'une solution d'acide phénique à 0 gramme 5 0/0 ; on refiltre soigneusement et on obtient ainsi une substance soluble dans l'alcool, que l'on peut conserver indéfiniment et qui représente 5 0/0 de la lymphe primitive.

Cete préparation dépouillée des principes alcaloïdes auxquels sont dus les effets nuisibles de la tuberculine brute, possèderait, au dire de Klebs, toutes les vertus curatives de la lymphe sans en avoir les inconvénients.

Cette tuberculine a été peu employée et peu étudiée.

Tuberculine de Weyl.

Elle est extraite des bacilles tuberculeux au moyen d'une solution de soude caustique. C'est une matière qui contient du phosphore et que l'auteur range parmi les mucines. Elle est insoluble dans l'acide acétique.

A son sujet, il est seulement indiqué qu'elle a des propriétés toxiques et détermine une nécrose étendue des téguments, quand on l'introduit dans le tissu conjonctif du cobaye.

Tuberculine de Vesely.

Vesely a essayé de modifier la lymphe brute de Koch, en cherchant à conserver les substances curatives qu'elle renferme et à éliminer les matériaux nocifs. Son procédé diffère de ceux jusqu'ici employés par une modification apportée à la composition du bouillon de culture (absence d'extrait de viande, addition d'une forte proportion de glycérine) dans le but d'obtenir une tuberculine moins toxique.

Le produit obtenu désigné par l'auteur sous le nom de tuberculine T. L. provoque chez l'animal tuberculeux une réaction locale et générale, sans cependant déterminer les accidents toxiques graves consécutifs aux injections de lymphe de Koch.

Oxytuberculine de Hirschfelder.

La méthode de Hirschfelder est basée sur ce principe que si une toxine se transforme en antitoxine dans l'économie, c'est qu'elle y subit des phénomènes d'oxydation. « Le symptôme le plus remarquable consécutif à l'inoculation d'une toxine, n'est-ce pas cette hyperthermie accompagnée d'un accroissement des oxydations, qui nous montre bien la nature luttant de tout son pouvoir, pour transformer par ce processus, la substance vénéneuse en un antidote? » « Ce qu'il nous faut, par conséquent, c'est oxyder, sans détruire ».

Hirschfelder a donc cherché un moyen d'oxyder in vitro la tuberculine sans en altérer les propriétés essentielles.

Il cultive le bacille de Koch sur du bouillon de veau contenant 4 0/0 de glycérine, 1 0/0 de Nacl; à chaque litre de ce bouillon, il ajoute 3 centimètres cubes d'une solution normale de carbonate de soude, il stérilise et filtre. La tuberculine ainsi préparée est oxydée au moyen d'une solution d'eau oxygénée ou bioxyde d'hydrogène à 10 volumes. On chauffe pendant 120 heures à 100 degrés centigrades, en ajoutant toutes les deux heures 100 centimètres cubes de bioxyde d'hydrogène pour chaque litre de tuberculine. Finalement, on ajoute un litre de bioxyde d'hydrogène. On chauffe encore pendant 12 heures, on alcalinise légèrement avec la soude et on laisse reposer pendant 12 heures.

Avant de s'en servir, on ajoute 20 pour cent d'acide borique et 3 pour cent de glycérine dans un but de

conservation, ou bien on enferme le produit dans des tubes scellés après l'avoir filtré et stérilisé par la chaleur. L'oxytuberculine est alors prête à servir et ne doit plus contenir ni bioxyde d'hydrogène, ni tuberculine libre.

Elle s'administre en injections hypodermiques ; on injecte 5 centimètres cubes par la voie sous-cutanée et on augmente tous les trois jours jusqu'à 20 centimètres cubes.

Tuberculine de Buchner et Hahn

Buchner et Hahn soumettent les bacilles préalablement écrasés avec du sable de quartz à une très forte pression. Ils en extraient ainsi un suc auquel ils dondonnent le nom de tuberculoplasmine.

Tuberculine de Landman.

Landman extrait son tuberculol de bacilles très virulents en les soumettant à des températures de plus en plus fortes.

Tuberculine de Maréchal.

Mélange de tuberculine résiduelle de Koch et de bouillon de culture filtrée que l'auteur administre concurremment avec du phosphate de créosote.

Autotuberculine (Rothschild).

Quelques auteurs ont préconisé des tuberculines extraites du propre bacille de chacun. Ce sont les autotuberculines.

Dans le cas où l'on aurait à faire à des tuberculoses fermées, on emploierait le mélange de bacilles humains, provenant d'un grand nombre de malades.

Tuberculine de l'Institut Pasteur.

Solution contenant par centimètre cube 1 centigramme de tuberculine solide précipitée par l'alcool.

Tuberculine de Calmette T. C. L.

Obtenue par évaporation au 1/10 au bain-marie d'une culture stérilisée à 110 degrés, filtration, puis précipitation par l'alcool à 90 degrés. Elle est livrée en poudre ou en ampoules renfermant des solutions dont le titre varie.

Tuberculine sensibilisée.

Il nous faut enfin dire un mot de ce nouveau produit qui aurait pour but de réunir les avantages des deux méthodes de vaccination active et passive. Le principe est de diminuer la toxicité de la tuberculine, en la neutralisant en partie par l'adjonction de sérum d'animaux sensibilisés. Les premiers effets ont été faits par Citron et poursuivis par d'autres auteurs en Allemagne. En infectant et en tuberculinisant tour à tour et à plusieurs reprises des animaux, on obtient un sérum dans lequel les bacilles de Koch sont tués, leur corps perdant leur toxicité. Les anticorps du sérum se fixent sur les corps bacillaires, ce qui dispense d'injecter en même temps que la tuberculine les albumines du sérum toujours capables d'engendrer l'ana-

phylaxie. Ces bacilles ainsi sensibilisés et mis en émulsion se sont montrés peu ou pas toxiques pour le cobaye. Les essais faits chez l'homme ont permis de vérifier cette diminution considérable de la toxicité. Dans de nombreux cas, la tuberculine ainsi préparée a paru beaucoup mieux tolérée que la tuberculine ordinaire. Ces essais ont été repris par Vallée : il a observé en effet que le sérum des chevaux hyperimmunisés précipitait instantanément et de façon massive les bouillons ayant servi à cultiver le bacille de Koch, les tuberculines et les extraits bacillaires ordinaires.

Ces précipités ont été essayés par Guinard chez trente femmes atteintes de tuberculose pulmonaire à des degrés divers. La tolérance a été considérable puisque une malade a pu supporter, sans la moindre manifestation, deux injections dont l'une représentait 5 milligrammes de tuberculine précipitée par l'alcool, et l'autre 1 centigramme.

Reste à savoir quels sont les résultats thérapeutiques de ce nouveau produit,

e) Tuberculine préparée avec des bacilles humains cultivés en symbiose avec le Tricophyton holosericum album.

UNE NOUVELLE TUBERCULINE

Friedrich J. Rosenbach, chirurgien en chef de la polyclinique chirurgicale de l'Université de Göttingen (août 1910).

Rosenbach a cultivé en symbiose le bacille tuber_

culeux et une variété de tricophyton : le *Tricophyton holosericum album*. A l'aide de cette double culture, il a préparé sa nouvelle tuberculine par le procédé suivant : on broie, on triture dans la glycérine phéniquée la masse totale de la culture (B + tricophyton), on filtre et on ajoute la partie liquide, également filtrée, du milieu de culture.

Expérimentée sur le cobaye et sur l'homme, cette tuberculine a donné des résultats analogues aux autres tuberculines. Mais, selon son auteur, elle se distingue par une activité plus grande et une toxicité moindre. Elle contient cependant dans 1 centimètre cube l'extrait de 12 milligrammes 5 de substance bacillaire desséchée alors que la nouvelle tuberculine de Koch ne renferme que 10 milligrammes et l'émulsion bacillaire que 5 milligrammes de bacilles secs finement pulvérisés. Rosenbach attribue la faible toxicité de sa tuberculine et sa parfaite tolérance aux modifications qu'imprime au bacille et à ses produits le tricophyton : les éléments toxiques labiles de la culture disparaitraient et il ne subsisterait que les éléments immunisants, capables de provoquer la formation des anticorps plus stables.

2° TUBERCULINES PRÉPARÉES AVEC LES BACILLES BOVINS

Tuberculines et vaccins de Carl Spengler.

Avant Demps, Spengler avait déjà utilisé le bouillon filtré de la tuberculose humaine sur les animaux ; il l'a

abandonné pour le bouillon filtré de la tuberculose bovine.

La méthode de C. Splenger repose sur des principes très originaux :

1° *Les bacilles dits bovins, d'une part, les bacilles humains d'autre part, ont des propriétés toxicologiques opposées.*

2° *L'homme tuberculeux serait infecté à la fois par ces deux variétés bactériennes,* mais presque toujours l'un des deux bacilles prédominerait et se rencontrerait en plus grande importance que l'autre dans l'expectoration et dans les divers produits tuberculeux. Dans les formes graves, rapides, fébriles c'est, en général, le bacille humain qui pullulerait surtout.

3° Le traitement devait consister chaque fois *à neutraliser l'action du bacille prédominant par l'injection au malade d'un produit dérivé du bacille secondaire.* Dans ce but Spengler a d'abord utilisé deux tuberculines. Dans les cas de tuberculose qu'il supposait être principalement dus au bacille bovin, il se servait de la tuberculine A. T. O. = tuecrculine primitive de Koch non concentrée avec évaporation et provenant d'une culture vraiment pure de bacilles humains. — Dans les cas de tuberculose qu'il supposait être dus principalement au bacille humain il employait une tuberculine P. T. O. analogue à la précédente, mais provenant d'une culture de bacilles bovins.

C. Spengler obtint au moyen de ces tuberculines des résultats encourageants; mais qui toutefois lui parurent insuffisants. Il lui sembla qu'il fallait ajouter quelque chose à l'action simplement antitoxique de ses pre-

miers produits. Il eut alors pendant quelque temps recours à des émulsions de bacilles humains T. B. E. ou bovins P. E. tués par la chaleur et dégraissés par des produits spéciaux.

Plus tard encore il a employé concurremment avec ses tuberculines deux vaccins T. B. V. et P. V. dérivés, le premier des bacilles humains, le second des bacilles bovins ; une émulsion de corps bacillaires semble constituer encore la base de ces produits.

C. Spengler s'est efforcé de justifier de la manière suivante les conceptions théoriques qui constituent le fondement de sa méthode :

Selon lui on trouverait constamment chez l'homme dans les crachats et les divers produits tuberculeux à côté des bacilles minces et grêles affectant le type humain, des bacilles épais, volumineux analogues d'aspect au bacille de la Perlsucht. Ces différences sont nettement visibles quand on emploie les procédés spéciaux de coloration déjà décrits antérieurement par l'auteur.

D'autre part le sérum des hommes tuberculeux renfermerait toujours plusieurs agglutinines et précipitines agissant à la fois contre les bacilles humains et bovins. Les animaux infectés par des cultures mixtes, très répandues dans les laboratoires, produiraient comme l'homme des agglutinines et des précipitines multiples. Mais les animaux infectés par des cultures véritablement pures de bacilles soit humains, soit bovins ne produiraient au contraire qu'une agglutinine ou qu'une seule précipitine agissant selon les cas soit contre les bacilles humains, soit contre les bacilles bovins.

Donc infection double de l'homme à la fois par les bacilles bovins et humains, traitement par les tuberculines ou vaccins dérivés du type non prédominant. Tels sont les principes fondamentaux de la méthode, ces principes s'appuient, comme on vient de le voir, sur des preuves tirées de la morphologie, des réactions toxicologiques agglutinantes et précipitantes des bactéries tuberculeuses.

M. le professeur Denis, de Louvain, fait dans son ouvrage sur le bouillon filtré de la tuberculose (Louvain 1905) quelques critiques à la méthode de C. Splenger, que nous croyons bon de signaler ici. « D'après Splenger les bacilles tuberculeux bovins et humains sécrètent une toxine différente et la toxine de la tuberculose bovine aurait sur l'autre l'avantage de vacciner beaucoup mieux l'homme contre la tuberculose humaine. Mais nous devons faire les réserves les plus formelles quant à sa distinction entre les deux toxines que nous ne pouvons admettre. C'est en immunisation un principe d'une application générale qu'une toxine différente d'une autre ne peut produire l'accoutumance pour cette dernière. Si la toxine de la tuberculose bovine est d'une autre nature que la toxine de la tuberculose humaine, les injections de cette dernière ne peuvent immuniser l'organisme contre la première. Or elle le fait parfaitement. J'ai injecté à toute une série de malades tolérant bien le B. F. H. de la tuberculose humaine, le B. F. B, ou bouillon filtré de la tuberculose bovine, ce dernier était bien toléré de façon à exclure toute dualité de toxines. De même les malades accoutumés à B. F. bovin supportaient le B. F.

humain. On ne peut donc admettre les idées de C. Splenger sur la nature spéciale de la toxine bovine. »

Immün-Korper ou I. K. de C. Spengler.

C. Spengler désigne avec assurance sa nouvelle préparation par les deux lettres I. K., voulant signifier par là que son nouveau produit contient les authentiques Immün-Körper : les véritables corps immunisants de la tuberculose. I. K. n'est ni une tuberculine, ni une toxine extraite des corps bacillaires, ni un simple sérum. C'est un extrait cellulaire provenant du sang d'animaux immunisés contre les deux grandes races de bacilles tuberculeux.

On a déjà maintes fois tenté d'isoler du sang les anticorps de la tuberculose. Il existe même plusieurs sérums antituberculeux. Cependant leur pouvoir antitoxique et bactéricide paraît peu intense. Cette faible teneur en bactériolysines et en antitoxines de ces sérums proviendrait d'après Spengler de ce que le sérum n'est pas le principal réceptacle des anticorps tuberculeux. Ces anticorps seraient liés aux hématies et ne passeraient en partie dans le sérum qu'à la faveur d'un début d'hémolyse. Ils n'y séjourneraient pas longtemps et seraient rapidement repris par les leucocytes.

A l'appui de cette conception qui lui est personnelle. C. Spengler apporte des expériences dont nous donnons l'idée directrice :

Le premier but à atteindre est naturellement de séparer le sang en ses principaux éléments constitutifs afin de pouvoir étudier le rôle de chacun d'eux. On y parvient de la manière suivante ;

Une partie du sang d'un animal fortement immunisé est reçu dans neuf parties d'une solution chlorurée isotonique. On centrifuge, on décante le liquide surnageant qui représente une solution au 1/10 de sérum sanguin. On verse alors sur les cellules isolées une solution hémolysante de formol à 2 pour mille en quantité suffisante pour établir le volume primitif. On agite le tube de manière à favoriser l'hémolyse des érythrocytes, puis on centrifuge et on décante le liquide surnageant, qui représente une dissolution des hématies. Il reste au fond du tube les leucocytes et les plaquettes sanguines.

Le sérum, les hématies dissoutes, les leucocytes étant ainsi isolés les uns des autres, il devenait facile d'étudier le pouvoir agglutinant précipitant, bactéricide, antitoxique de chacun d'entre eux.

Voici les constatations de C. Spengler.

Le pouvoir agglutinant et précipitant des hématies dissoutes serait encore manifeste quand on fait usage des dilutions aux dix et cent millionnième, tandis que l'action du sérum disparaît quand le titre de la dilution descend au-dessous de dix millièmes.

D'autre part, quelques gouttes d'une dissolution d'hématies diluée au dix-millionnième, mise en contact avec des bacilles tuberculeux vivants étalés sur une lame, attaqueraient leur enveloppe de telle sorte qu'après un court séjour à l'étuve, la plupart des bacilles ne se coloreraient plus par la méthode de Ziehl. Chose curieuse cette action des bactériolysines ne se manifesterait plus lorsque la solution serait trop concentrée.

Enfin un dixième de centimètre cube d'une dissolution d'hématies diluée au cent millionnième pourrait suffire en injection sous-cutanée à protéger le lapin contre une dose sûrement mortelle d'un poison tuberculeux spécial que Splenger dénomme phtisine.

Ces expériences faites par C. Spengler et ses élèves sur plus de 1.000 sortes de sang d'homme et d'animaux immunisés semblent prouver que les hématies contiennent au maximum les agglutinines, précipitines, bactériolysines et antitoxines. C. Spengler a donc laissé de côté sérum et leucocytes et I. K. son nouveau produit antituberculeux est essentiellement constitué par une dissolution d'hématies, provenant de sang fortement immunisé, c'est un liquide incolore, livré en ampoules de 1 centimètre cube scellées à la lampe. Celles-ci sont numérotées de 1 à 5 suivant la concentration des dilutions qu'elles renferment, dilutions qui sont de 10 en 10 fois plus faibles. Le numéro 1 est une dilution à 1 pour dix ; le numéro 5, est une dilution à 1 pour cent mille. On peut encore, si le besoin s'en fait sentir, préparer soi-même des solutions plus faibles, en employant la formule donnée par Spengler.

Chlorure de sodium . . } Acide phénique . . . . }	a a 0 gramme 50
Solution saturée de carbonate de soude . . .	I à IV gouttes
Eau distillée.	100 centimètres cubes

3° TUBERCULINES PRÉPARÉES AVEC DES BACILLES AVIAIRES ET PISCIAIRES

Tuberculines extraites des bacilles de la tuberculose aviaire et de la tuberculose des poissons

Roux le premier a démontré que la tuberculose qu'il avait extraite des cultures de la tuberculose des oiseaux produisait chez l'homme et les animaux des effets identiques à ceux que l'on produisait avec les extraits provenant des cultures de la tuberculose humaine.

Ramont et Ravaut, dans le laboratoire de Chantemesse ont recherché si, en partant du bacille de la tuberculose des poissons on pourrait obtenir une tuberculine ayant également les même propriétés. D'après leurs expériences ils ont conclu que les propriétés tant physiques que biologiques de leur nouvelle tuberculine déterminait sa proche parenté avec la tuberculine humaine et par conséquent aussi les affinités de famille existant entre le microbe de Dubard et le bacille de Koch.

Ces deux tuberculines n'ont qu'un intérêt purement scientifique, elles contribuèrent à élucider certaines questions de similitude ou de dualité des bacilles de la tuberculose.

J. Courmont et L. Dor (1891)

De leurs recherches sur la vaccination contre la tuberculose aviaire ou humaine avec les produits solu-

bles du bacille tuberculeux aviaire, il résulte que : 1° Le bacille tuberculeux aviaire cultivé en milieux liquides peu nutritifs, fabrique des substances vaccinantes qu'on peut isoler par filtration sur porcelaine ; 2° Les propriétés vaccinantes du liquide ainsi obtenu sont évidentes contre le bacille aviaire, elles ont paru efficaces contre le bacille humain dans quelques cas ; 3° Le vaccin n'est pas toxique s'il provient d'une culture très atténuée ; il l'est si la culture était virulente.

Extraits préparés
en vue de produire l'immunité chez des animaux
fournisseurs de sérum antituberculineux :

Tuberculines de Maragliano. — Tuberculines de Schweinitz et Dorset. — Tuberculine de Behring. — Tuberculines d'Arloing et Guinard.

Ces tuberculines n'ont pas été faites en vue d'un usage thérapeuthique, mais dans le but de renforcer la valeur du sérum d'animaux réfractaires ou peu sensibles à la tuberculose. Leurs auteurs désirant immuniser des sujets producteurs de sérums curatifs se sont ingéniés à extraire des bacilles, des lésions tuberculeuses ou des bouillons de culture, certaines substances toxiques ou tuberculines spéciales capables de renforcer ou de créer l'immunité dont on désirait faire bénéficier le malade.

Nous ne faisons que signaler l'existence de ces préparations. Les exposer en détail serait sortir du cadre que nous nous sommes imposés.

DOSAGE DES TUBERCULINES
DE L'ACTIVITÉ
DES DIFFÉRENTES TUBERCULINES MESURÉE SUIVANT LA MÉTHODE D'ÉPREUVE DE L'ÉTAT ALLEMAND

Nous ne pouvons nous étendre longuement sur cette question. Nous renvoyons pour de plus amples détails à l'article de M. Karl Siegesmund : Zeitschrift für Hygiene ûnd Infektionskrankheiten T. LXVI., fasc. 3, 23 septembre 1910.

Cet auteur compare l'activité des diverses tuberculines à celle de la tuberculine témoin provenant de l'Institut de Thérapeutique expérimentale de Francfort-sur-Mein. C'est à cette tuberculine type que sont comparées toutes les autres tuberculines en Allemagne.

Des expériences sont faites sur des cobayes. Les animaux sont inoculés préalablement avec une culture de bacilles humains. Chaque cobaye reçoit sous la peau 0 gramme 5 de culture dans un centimètre cube d'eau physiologique. Huit à dix jours après l'inoculation, des tubercules se forment à l'endroit infecté. La pesée faite au bout de deux à trois semaines montre une diminution de poids.

Pour comparer l'activité des diverses tuberculines, on injecte des doses de plus en plus faibles au cobaye tuberculeux. On détermine ainsi la dose minima mortelle.

CHAPITRE V

DE L'UTILISATION ACTUELLE DES TUBERCULINES EN CLINIQUE

Toutes les tuberculines ont leur valeur et ont donné de bons résultats, on revient même à l'emploi de l'ancienne tuberculine de Koch. Il n'y a pas d'argument qui permette en ce moment de préconiser l'une à l'exclusion des autres ; aucune jusqu'à présent n'est arrivée à s'imposer par sa supériorité. Chaque médecin accorde sa préférence d'une façon quasi involontaire, résultant de l'habitude à une tuberculine. Cela est bon en soi et lui permet, connaissant mieux l'instrument qu'il a en main, de lui faire produire le maximum d'effet. La majorité des phtisiothérapeutes conduisent la cure exclusivement avec une seule tuberculine. Quelques-uns croient qu'il est désirable de combiner l'emploi de deux tuberculines ; M. Fernand Arloing, dans une communication au XI[e] Congrès Français de médecine de Paris, 1910, a préconisé une cure de tuberculine « *polyvalente* ». « J'ai pu constater, dit-il, qu'un tel malade, qui ne réagissait pas à de fortes

doses d'une tuberculine donnée, était au contraire sensible à des doses extrêmement faibles d'une tuberculine différente, qu'on lui inoculait au cours de sa première immunisation. Ce phénomène s'explique par la multiplicité des poisons tuberculeux variables en quantité et en qualité dans chaque tuberculine, suivant la souche bacillaire productrice et le milieu de préparation. Il y aurait donc avantage pour le tuberculeux à subir une « *Cure de tuberculine polyvalente* », car ce mode d'application aboutirait à l'immuniser vis-à-vis des nombreuses variétés des toxines bacillaires ».

Dans les chapitres qui vont suivre, nous n'étudierons pas chaque tuberculine en particulier, toutes se ressemblant à peu de choses près. Nous traiterons des tuberculines en général, ce que nous aurions à dire de chacune d'elles, nous aurions à le répéter à peu près pour toutes les autres.

Nous allons exposer tout d'abord la méthode de traitement, qui nous paraît la meilleure. Nous verrons ensuite quels sont les malades justiciables de la cure tuberculinique, les résultats que l'on est en droit d'espérer de ce mode de traitement et nous chercherons enfin à nous expliquer le mode d'action thérapeutique des tuberculines.

MÉTHODE DE TRAITEMENT

Un principe qui domine tout le traitement est le suivant : « *Une cure par la tuberculine doit être con-*

duite de façon à éviter toute réaction pouvant se traduire par des signes cliniques appréciables. »

La réaction est la pierre de touche de la cure par la tuberculine. Le médecin doit toujours l'avoir en vue dans la surveillance journalière du malade. Elle joue un rôle considérable : insignifiante, elle conseille de ralentir la progression des doses ; plus importante, elle invite à cesser le traitement ; forte enfin, elle constitue le gros écueil de la méthode. Nous allons donc avant tout la décrire dans ses différentes manifestations cliniques, car elle est très variable d'un malade à l'autre, voir chez le même malade par sa modalité et son intensité :

Elle peut se manifester sous trois formes :

1° **Réactions au lieu d'injection.** — Elles sont fréquentes et d'importance moindre que les autres. Tantôt on observe une légère douleur qui apparait le soir ou même le lendemain ; tantôt en plus de la douleur, une légère rougeur s'étendant à peu de distance du lieu d'injection ; tantôt enfin une tuméfaction douloureuse. Presque toujours les choses en restent là et ce n'est que dans des cas rares que l'on a observé un érythème foncé, violacé, pouvant faire croire à un début d'érysipèle ou à un phlegmon en préparation. Quant aux abcès vrais, ils ne sont jamais observés, à condition, bien entendu, de prendre les précautions d'aseptie habituelles.

2° **Réactions générales.** — Elles sont d'une grande variabilité. Au premier rang se place la réaction ther-

mique. Pour l'apprécier convenablement, il faut obtenir du malade qu'il prenne sa température deux fois par jour pendant huit jours avant de commencer le traitement; afin qu'on puisse connaître sa température ordinaire. Une fois la cure tuberculinique commencée, il est bon le jour de l'injection et le lendemain d'avoir cinq températures : au lever, à midi, à 4 heures, à 7 heures et au coucher. La température rectale plus facile à prendre est le procédé de choix. On doit considérer comme réaction et comme devant faire ralentir le traitement les plus légères élévations de la température. Une fois les piqûres commencées, toute élévation de 2-3 dixièmes au-dessus de la moyenne antérieure doit être considérée comme réaction. On pourrait trouver puéril d'attacher de l'importance à un écart aussi minime ; il a cependant une grande valeur, tenir compte de ces petits avertissements est le seul moyen d'éviter au malade des réactions plus intenses. Dans ces dernières on peut observer des élévations de température de 1 degré, 2 degrés et même 3 degrés ; le thermomètre monte à 38, 39 et 40. Il s'agit le plus souvent d'ascension rapide, suivie d'une défervescence qui peut se faire en vingt-quatre heures, ou au contraire demander plusieurs jours, plusieurs semaines. On a même cité des cas où, chez des cavitaires, la fièvre disparue sous l'influence du traitement hygiènodiététique se rallumait alors définitivement.

Ces poussées thermiques s'accompagnent de fatigue, de somnolence, d'inappétence.

La tuberculine peut toucher encore presque tous les appareils, et presque toutes les fonctions.

Le pouls doit être pris régulièrement, il réagit pourtant assez rarement. Il subit le plus souvent une légère accélération. On ne tient compte, bien entendu, que des accélérations persistant plusieurs jours.

On constate parfois des palpitations avec sensation d'oppression, quelquefois de véritables crises de dyspnée. Mais ces phénomènes surviennent surtout chez des sujets nerveux.

Le péricarde ne réagit pas à l'occasion des doses thérapeutiques. Les accidents de péricardite, qui ont été signalés, ne sont survenus qu'après des tuberculino-réactions inconsidérément faites.

Les réactions digestives sont assez fréquentes. On peut noter soit une légère anorexie, soit plus rarement des vomissements alimentaires ou bilieux et plus rarement encore de la diarrhée. Ces troubles dyspeptiques s'accompagnent naturellement de perte de poids.

L'injection de tuberculine amène souvent une augmentation de la diurèse, comme aussi des chlorures et des phosphates. Il ne s'agit là d'ailleurs le plus souvent que d'un phénomène passager et minime. L'albuminurie n'a presque jamais été observée avec l'emploi de doses faibles de tuberculines.

Il n'est pas rare de relever une légère participation du système nerveux à la réaction tuberculinique. Il arrive souvent que le malade le jour de la piqûre se sente plus fatigué, plus paresseux, porté au sommeil ou au moins à la somnolence, qu'il ait la tête lourde, ou même une véritable céphalalgie. Chez quelques malades, le traitement détermine de l'insomnie et de l'agitation. M. F. Arloing a observé chez un sujet très

nerveux un état mélancolique de peu de durée, à la suite d'une injection de tuberculine (communication orale).

3. **Réactions de foyer.** — Ce sont celles qui se produisent au niveau des lésions pulmonaires. Elles consistent dans une recrudescence des symptômes propres de la maladie ou dans l'apparition de nouveaux symptômes de l'infection tuberculeuse. Comme signes fonctionnels, on peut observer un peu de sensibilité locale, mais rarement assez forte pour incommoder vraiment le malade. Celui-ci annonce qu'il « sent son poumon », c'est une sensation mal définie, mais qui correspond à une réalité cependant, car la toux augmente et ne se calme que par l'expulsion de quelques crachats. La toux devient plus fréquente, elle peut prendre le caractère de toux sèche, fatiguante, et s'accompagner d'une augmentation de l'expectoration. Celle-ci peut devenir légèrement sanglante, rosée ; on a constaté la présence de filets de sang dans les crachats, témoignant d'une congestion acquise du foyer pulmonaire. La question de l'hémoptysie vraie post-tuberculinique est assez difficile à trancher ; on peut toujours se demander si elle est survenue à cause ou malgré la médication, cet accident étant si fréquent au cours de la tuberculose. L'oppression, la dyspnée s'observent plus rarement.

Comme signes stéthoscopiques, on peut observer de la congestion avec submatité et souffle plus ou moins intense ; soit une augmentation des râles qui existaient déjà ; soit de véritables signes de poussée

avec extension des râles à des territoires jusque là respectés et transformation des râles secs en râles humides. On a enfin signalé comme chose très rare, des cas de pleurésie consécutives à l'injection de tuberculine.

Quant au larynx, l'action nocive peut se manifester soit par la congestion simple, soit par l'extension des lésions.

Réactions rares. — M. F. Arloing (communication orale), a observé chez un malade arrivé à une imprégnation tuberculinique assez forte une céphalée frontale croisée, c'est-à-dire siégeant du côté de la tête opposé au lieu où on faisait l'injection ; chez un autre malade du priapisme douloureux, survenant après l'injection et durant parfois 6 à 8 heures ; chez une troisième malade enfin, de l'euphorie post-tuberculinique.

On voit par ce court exposé que les réactions sont des plus diverses dans leur modalité ; le médecin doit procéder à un examen attentif pour n'en laisser échapper aucune. Nous tenons encore à le répéter : le traitement doit être conduit autant que possible sans réactions, ou avec des réactions tout à fait minimes. Le médecin doit avoir le souci constant de ces réactions pour en empêcher l'apparition ou au moins pour les surprendre au plus léger degré, alors qu'elles sont sans gravité, et doivent simplement servir d'indication.

Règles à observer dans le cours du traitement tuberculinique. — (Denys). Pour mener une cure à bien, il y a lieu d'observer les règles suivantes :

1° La dose initiale doit être choisie de façon à éviter sûrement toute réaction un peu violente ;

2° L'augmentation de la dose doit être proportionnée à la tolérance du malade ;

3° On ne fera jamais de nouvelle injection pendant le cours d'une réaction ;

4° On ne fera pas davantage d'injections au moment où la réaction finit ; mais on laissera au malade une période de repos entre la fin de la réaction et l'injection suivante ;

5° En cas de réaction faible et courte, on recourra à la même dose ; en cas de réaction prononcée ou prolongée, on diminuera la dose, a fortiori si la réaction est à la fois prolongée et prononcée.

Ces règles ont malheureusement été enfreintes par beaucoup de médecins, et alors, au lieu d'aboutir à des résultats satisfaisants, ils ont couru au-devant d'échecs, qu'ils ont mis sut le compte de la méthode alors que leur manière de procéder seule devait être incriminée. Si l'on veut porter un jugement sur l'efficacité des tuberculines, il ne suffit pas d'employer ce produit d'une façon telle quelle, mais il faut observer les règles qui régissent son emploi. Si l'on s'en écarte on s'expose sûrement à aggraver l'état du malade, si on les applique on se met sûrement à l'abri de toute action nuisible.

Dose initiale. — Si tout le monde est d'avis de commencer par une faible dose, l'accord n'est pas fait sur ce qu'elle doit être exactement ; pourtant on ne débute plus par une dose supérieure à 0,0001 dixième de milligramme. Mais mieux vaut pècher par défaut que par excès dans le traitement par la tuberculine, employer des doses très faibles, infinitésimales, ce qui a l'avantage de tater prudemment la sensibilité du malade. On a objecté que ces doses ne pouvaient avoir aucune action. Cette objection ne tient pas devant les faits cliniques, l'on a pu voir des malades présenter une réaction cliniquement appréciable après avoir reçu en injection un milliardième de centimètre cube de bouillon filtré, par exemple : élévation de la température de 2-3 dixièmes, chaleur, douleur, rougeur au point d'inoculation, céphalée légère, accès de toux, expectoration un peu augmentée. — On peut commencer par la dose la plus faible que l'on peut.

Ex. : Solution à 1 pour dix mille de tuberculine Koch: T A K ou T R.

Dilution $\frac{\text{T O}}{10.000}$ de B F de Denys.

Concentration A/128 de la tuberculine Béraneck, et de cette dose on injecte un dixième de centimètre cube.

Progression des doses. — Au début du traitement, il faut augmenter les doses très prudemment, la progression des doses doit se faire avec la plus sage lenteur, sans faire de sauts brusques, car à ce moment on nesait rien de la façon dont pourra réagir le malade.

Il existe pour toutes les tuberculines une progression théorique en quelque sorte qu'il importe de connaître, car elle sert de fil conducteur. Nous allons donner le schéma d'un traitement idéal, pratiqué par exemple avec la tuberculine Béraneck ou le bouillon filtré de Denys. Nous ferons remarquer tout de suite qu'il est dangereux de suivre aveuglément cette progression toute théorique. Tout est individuel dans le traitement par la tuberculine, c'est-à-dire que la progression doit être avant tout réglée sur la réaction individuelle, tout doit être subordonné à la façon dont le malade supporte le traitement et aux réactions qu'il peut présenter. Nous indiquerons tout à l'heure de qu'elle façon on peut modifier le schéma que nous allons donner.

Plan du traitement par la tuberculine Béraneck. — Chez les malades afébriles, on commence par 1/20 de centimètre cube de A/128, dose que l'on répète cinq ou six fois en faisant une injection tous les trois jours.

En présence de phénomènes réactionnels on passe à une solution encore plus faible de tuberculine, A/256 ou A/528, etc. En l'absence de phénomènes réactionnels on augmente par 1/20 de centimètre cube en répétant chaque dose cinq à six fois jusqu'à la dose de 1/2 centimètre cube de A/128 que l'on répète plusieurs fois. Si, au cours de l'augmentation des doses, des réactions se produisent, on attend que ces réactions aient complètement disparu avant de procéder à une nouvelle injection que l'on fera avec une dose plus faible. La dose de 1/2 centimètre cube de A/128 répétée plusieurs fois, étant bien tolérée on passe à la solution A/64 qui est deux fois plus forte que A/128. On injecte

tout d'abord 1/20 de centimètre cube de A/64, puis en prenant toujours les mêmes précautions en cas de réactions, on augmente par 1/20 de centimètre cube en répétant chaque dose cinq à six fois jusqu'à ce que la dose de 1/2 centimètre cube de A/64 soit atteinte. On répète plusieurs fois cette dose de 1/2 centimètre cube de A/64. S'il se produit des phénomènes réactionnels on revient à une dose plus faible. Si, au contraire, la dose de 1/2 centimètre cube de A/64 est bien tolérée, on passe alors à 1/20 de centimètre cube de A/32 et en l'absence de réactions on augmente par 1/20 de centimètre cube en répétant chaque dose 5-6 fois jusqu'à ce qu'on atteigne la dose de 1/2 centimètre cube de A/32, dose que l'on répétera un certain nombre de fois. On procédera avec la même technique en ce qui concerne les autres solutions de la tuberculine Béraneck A/16, A/8, A/4, etc.

Schéma d'un traitement idéal avec la tuberculine Denys. — « Voici, dit Denys, un exemple de progression que nous pouvons prendre comme type. De chaque numéro on injecte successivement 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 centimètres cubes et on achève le dernier, c'est-à-dire T I I I par 1 centimètre cube entier.

Supposons que le traitement commence par $\frac{T\ O}{10.000}$ la série se composera comme suit :

$\frac{T\ O}{10.000}$ ou dil. au dix millionième ; 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9

$\frac{T\ O}{1.000}$ ou dil. au millionième » » » » » » » » »

$\frac{T\,O}{100}$	ou dil. au cent millième	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9
$\frac{T\,O}{10}$	ou dil. au dix millième	»	»	»	»	»	»	»	»	»
T O	ou dil. au millième	»	»	»	»	»	»	»	»	»
T I	ou dil. au centième	»	»	»	»	»	»	»	»	»
T I I	ou dil. au dixième	»	»	»	»	»	»	»	»	»
T I I I	ou tuberculine pure	»	»	»	»	»	»	»	»	»

Dose maxima et dose optima. — Le traitement est très long, il peut durer des années parfois si l'on augmente les doses par 1/20 ou 1/10 de centimètre cube. Mais souvent la progression peut être plus rapide dans les cas favorables et on arrive ainsi en général assez vite à une dose thérapeutique active. Il est naturellement avantageux de pousser toujours plus loin par une progression naturelle des doses jusqu'au maximum de la tolérance, soit jusqu'à la dose maxima absolue, soit jusqu'à la dose maxima individuelle qu'on peut ainsi définir : la dose qui est tolérée sans inconvénients, mais qu'on ne peut dépasser sans avoir des effets nuisibles.

Mais, il est à remarquer que l'on a vu des cas où la dose maxima tolérée, sans trouble appréciable, n'était pas la dose thérapeutique « Optima », laquelle était bien inférieure, de sorte qu'en répétant des doses anormalement faibles, on a pu obtenir des résultats meilleurs qu'avec des doses supérieures, bien que ces

dernières fussent aussi tolérées. Sahli a donné de ce fait très important l'explication suivante : « L'explication semble tenir à ce que la production des anticorps doit être regardée comme un acte irritatif, au sens le plus large du mot ; et l'on sait bien que l'effet d'une irritation physiologique n'est pas, en général, proportionnel à l'intensité de cette irritation, mais dépend bien plus de l'organe irrité et qu'en cas d'irritation minime, cet effet est souvent bien plus considérable que lorsque l'irritation a été forte. On voit aussi qu'une irritation trop forte peut conduire à la paralysie d'une fonction. Par conséquent, il est compréhensible que dans les processus d'immunisation active, une faible quantité de toxine peut provoquer une plus forte augmentation d'anticorps qu'une quantité élevée ».

Technique de l'injection. — La technique de l'injection ne comporte rien de spécial. Il faut naturellement prendre les précautions de l'aseptie la plus rigoureuse. Le plus souvent, on fait l'injection dans le tissu cellulaire sous-cutané : bras, cuisse, flancs, thorax, en écartant les régions pileuses. Il est préférable de faire l'injection dans la matinée. On laisse ainsi aux phénomènes réactionnels le temps de se produire pendant l'après-midi, si l'injection était faite le soir, les réactions pourraient passer inaperçues pendant la nuit.

D'autres voies d'absorption ont été essayées : voie veineuse (Heermann) ; gastrique (Moeller) ; rectale (Lissauer) ; intramusculaire (Berheim) ; inhalations

(Schroeder et Huhs) ; récemment, on a proposé les frictions.

L'injection intraveineuse semble peu employée ; Kürrer signale un cas de mort après une telle injection.

La voie gastrique ne vaudrait rien d'après Schroeder et Lövenstein.

Lissauer a essayé la voie rectale par clystères et par suppositoires.. Les lavements de tuberculine ne lui ont pas donné de bons résultats ; il a été plus heureux en traitant les malades au moyen de suppositoires creux, contenant de la tuberculine en leur centre.

Les injections intramusculaires n'ont pas beaucoup de partisans.

Schreder et Huhs ont essayé de faire prendre la tuberculine en inhalations ; mais il faut au moins 30 centimètres cubes pour que l'absorption se produise, et on comprend qu'ainsi tout dosage est impossible.

Fréquence des injections. — Dans les premiers temps de la tuberculinothérapie on faisait des injections quotidiennes de tuberculine. Si cette dernière était, ce qu'ont cru à tort beaucoup de médecins, un sérum, une matière de défense, il serait peut-être permis d'agir ainsi. Mais la tuberculine n'est pas une matière de défense, elle doit au contraire stimuler l'organisme à réagir lui-même. Mais l'organisme malade ne peut, si on lui amène tous les jours de nouveaux poisons, de nouveaux antigènes, produire toujours la même quan-

tité de matériaux de défense. Il faut lui accorder un certain repos. La méthode des injections quotidiennes est en opposition avec l'idée théorique que nous pouvons nous faire de la façon dont agit la tuberculine. Les données de la thérapeutique expérimentale, touchant les différentes immunisations nous ont appris, en effet, qu'après l'injection de la dose immunisante de l'antigène, l'organisme a besoin d'un laps de temps prolongé pour vaincre cette dose de toxine et se renforcer contre elle, c'est-à-dire élaborer l'anticorps nécessaire. L'effet immédiat d'une injection de toxine se traduit dans tous les cas par une phase dite « négative » de l'immunité (Wright), pendant laquelle, à la suite d'une destruction des corps immunisants et de lésions cellulaires, l'organisme est devenu hypersensible. A cette phase succède, la phase « positive » de l'immunité, caractérisée par un accroissement de formation des corps immunisants et une diminution de la sensibilité de l'organisme. Il est clair en face de ces données que les injections quotidiennes entraînent par leur accumulation un danger de surcharge de toxique, ce que l'expérience pratique confirme. Il faut donc laisser à l'organisme le temps de se remettre de chaque injection, surtout si l'injection est suivie d'une réaction quelque peu prolongée, car alors il faut beaucoup plus de temps pour la disparition de la phase négative.

On peut faire les injections dans des intervalles de 3-5 jours et plus. — Sahli conseille de ne pas dépasser le chiffre de 2 injections par semaine au début du traitement ; de n'en plus faire qu'une par semaine lorsqu'on arrive aux doses fortes.

Au cas où des réactions se produisent, que faut-il faire ? — Nous l'avons déjà indiqué précédemment, nous insistons encore sur cette question, vu la très grande importance que nous attachons aux réactions. Quand des phénomènes réactionnels plus ou moins nets surviennent, montrant que l'organisme ne s'est pas encore accoutumé à la dose employée, il faut réduire de nouveau les doses suivantes pour éviter des effets ultérieurs plus accusés. Et souvent, il ne suffit pas de revenir à la dose immédiatement inférieure qui avait été bien tolérée. L'expérience nous apprend que chaque réaction, consécutivement à une phase négative prolongée de l'immunité (de durée indéterminée) est aussitôt suivie d'un état d'hypersensibilité de l'organisme. Ce qu'il y a de mieux à faire pour une réaction quelque peu prononcée, c'est de choisir pour l'injection suivante une dose pour le moins de moitié plus faible. Mais, il n'est pas possible de fixer une règle précise. En tuberculinothérapie, nous l'avons déjà dit et le répétons encore, tout est individuel. Quiconque n'a pas une grande expérience de la tuberculine, fera bien de s'en tenir au précepte : « *Plutôt trop peu, que trop de tuberculine* ».

Si le malade présente des réactions prononcées, il faudra supprimer une ou plusieurs des injections suivantes, laisser le malade au repos complet pendant une semaine au moins et ne pas faire de nouvelle injection avant que tout phénomène réactionnel ait disparu depuis au moins trois jours.

S'agit-il d'un malade extrêmement sensible à la

tuberculine ? Il faut revenir aux doses les plus faibles.

Enfin, il faut savoir qu'il est des cas où il est absolument impossible d'augmenter la toxi-immunité, parce qu'il se produit toujours de nouvelles réactions. Ces cas ne sont pas justiciables de la tuberculinothérapie et on doit abandonner le traitement.

Durée du traitement. — Combien de temps doit-on continuer la dose maxima individuelle ou absolue, ou la dose optima, une fois qu'elle a été atteinte ? Nous répondrons à cette question, que la durée de la cure tuberculinique est indéfinie. La dose maxima ou optima tolérée, le traitement n'est pas terminé pour cela. Il s'agit dès lors de maintenir le degré acquis de toxi-immunisation, et de l'augmenter encore si possible, gagner du temps pour que les processus de guérison — qui sont toujours de longue durée — puissent développer leurs effets dans les conditions les plus favorables. On ne peut dire à priori, combien de temps doit durer une cure tuberculinique ; on ne peut pas dire je traiterai un malade trois mois, puis je cesserai. La disparition des bacilles dans les crachats, la disparition des symptômes objectifs, l'amélioration des signes cliniques peuvent seuls indiquer au médecin s'il doit continuer ou non le traitement entrepris. Tant que l'état du malade fait des progrès, il ne faut pas suspendre le traitement.

Lorsque la guérison d'un cas clinique favorable de tuberculose se sera maintenue pendant des semaines et des mois, sous l'influence d'un traitement poursuivi pen-

dant des mois ou des années, il sera sage d'interrompre pendant un certain temps le traitement.

Si des symptômes morbides reparaissent après une période plus ou moins longue de santé, ou si des symptômes qui ont persisté reprennent de l'acuité, il n'y a pas de doute à avoir, il faut reprendre le traitement.

Lorsque tout paraît bien marcher, est-il indiqué de reprendre à un moment donné le traitement à titre prophylactique ? Deux raisons plaident en ce sens : 1° d'un côté le caractère insidieux de la tuberculose, la guérison clinique peut tromper alors que le feu couve sous la cendre : — 2° de l'autre, le fait établi par l'expérience que la toxi-immunité diminue au bout d'un certain temps. C'est-à-dire qu'il faut toujours s'attendre à des rechutes possibles, puisqu'il ne saurait être question d'une immunisation durable et complète par la tuberculine. Mais il ne paraît pas possible de déterminer à l'avance à quel moment le traitement doit être repris. D'après Pétruschki ; lorsqu'on a obtenu un mithridatisme complet à l'égard des plus hautes doses de tuberculine de Koch, on voit reparaître la sensibilité du poison (réactions diagnostiques) au bout de trois mois environ. C'est là-dessus qu'il base son traitement par « *étapes* ». Pour lui le traitement, qui dure en général deux ans, se compose de quatre périodes d'injections de 2-3 mois, alternant avec quatre périodes de repos de 2-3 mois. — Denys estime que le mithridatisme maximum pour sa tuberculine et avec sa méthode dure plus longtemps : 5-12-19 mois. Cette question paraît tenir — toute question de diversité de

tuberculines mise à part — au fait que Denys poursuit son traitement plus lentement et plus longtemps que Pétruschki.

Traitement concomitant. — La cure tuberculinique est une méthode de vaccination active qui demande de l'organisme un réel travail. Il y a donc tout intérêt à l'aider dans cette tâche par des moyens adjuvants. La cure hygiéno-diététique garde ici toute sa valeur : meilleures sont les conditions d'aération, de climat, d'alimentation où se trouve le malade, mieux sera supporté le traitement, plus on pourra le pousser activement et plus il se montrera efficace.

Le repos complet est-il nécessaire pendant la cure ? Cette question a été fort discutée et tranchée de façon différente par les auteurs qui s'en sont occupés. Quelques-uns exigent le repos absolu ; d'autres pratiquement le traitement « ambulatoire », chez des malades qui continuent à travailler. La précaution qui consiste à recommander le repos au lit, est évidemment très apte à favoriser la tolérance du malade ; mais elle parait un peu exagérée. D'autre part il faut reconnaître que la cure par la tuberculine est toujours mieux tolérée dans les sanatoriums où la vie est bien réglée et plus reposante. Aussi estimons-nous préférable de ne traiter que les malades qui peuvent garder un repos au moins partiel, susceptible d'être augmenté le jour où se produit une réaction. Nous croyons utile également de recommander aux malades d'éviter toute fatigue inutile, telle qu'une longue course, le jour de l'injection.

La cure de reminéralisation se combine très heureusement à la cure tuberculinique. Il n'y aucun inconvénient et beaucoup d'avantages au contraire à joindre l'une à l'autre.

Il faut se montrer très prudents dans l'emploi de certains médicaments tels que le fer, l'arsenic, la créosote qui peuvent parfois congestionner le poumon. Leur action conjective venant s'ajouter à celle de la tuberculine pourrait donner lieu à des poussées éminemment nuisibles.

CHAPITRE VI

INDICATIONS CLINIQUES

Indications. — Nous avons établi précédemment que la cure tuberculinique est un traitement d'immunisation active, exigeant la participation de l'organisme et lui imposant un réel travail. Il ne peut donc être appliqué qu'aux malades capables d'en faire les frais. Tous les tuberculeux ne sont pas justiciables du traitement, les indications en sont restreintes. Les tuberculines, en général, employées avec la prudence et la compétence nécessaires et selon les règles que nous avons énoncées plus haut sont des auxiliaires précieux et efficaces dans la cures de certains tuberculeux ; elles sont certainement inefficaces pour d'autres ; elles sont peut-être nuisibles pour une dernière et faible catégorie de tuberculeux et cela en dépit de toute la prudence et de toute la méthode présidant à leur application.

Au début, c'est un peu au hasard que l'on appliquait le traitement. L'expérience est venue et actuellement les indications de la tuberculinothérapie sont assez

précises. Les auteurs qui se sont occupés de cette question divisent les tuberculeux en de nombreuses classes, suivant l'intensité des lésions, leur étendue, leur caractère évolutif, la présence ou l'absense de fièvre, etc. Ils indiquent ensuite dans chacune d'elles les formes de tuberculoses justiciables de la cure. C'est ainsi que Denys établit vis-à-vis de la curabilité six types de lésions. Nous ne compliquerons pas les choses. Après avoir signalé qu'en France MM. Rendu et Küss ont cherché à attirer l'attention sur l'importance du choix des malades, nous exposerons les idées émises à ce sujet par le professeur S. Arloing et Dumarest, dans un article publié dans la Revue de la tuberculose, 1909, idées qui nous paraissent les plus simples et les plus justes.

C'est naturellement aux stades de début que la cure tuberculinique est la plus indiquée. Koch l'avait déjà dit dans sa communication de 1891. « Je suis disposé à admettre qu'une phtisie commençante peut être guérie d'une façon certaine et à l'aide de mon remède et qu'on peut réussir, en partie, dans les cas qui ne sont pas trop avancés. »

Pour les cas plus avancés, la conduite est moins aisée, les difficultés commencent. Nous dirons cependant que les formes de tuberculose pulmonaire les plus justiciables du traitement sont les formes fibreuses, et les formes fibro-caséeuses à évolution lente et à tendance fibreuse. L'indication de la tuberculine est en rapport inverse de l'activité des lésions viscérales de l'infection tuberculeuse. Dans les formes fibro-caséeuses, la tendance évolutive fibreuse, donne, en quelque sorte,

la mesure de l'indication de la tuberculine. Ce remède est applicable par excellence aux formes torpides, immobilisées dans des lésions fixes. « Dans les tuberculoses pulmonaires, disent le professeur S. Arloing et Dumarest, il n'est pas paradoxal de dire que la tuberculine réussit le mieux aux malades qui vont bien et peut-être guériraient sans elle ; mais il n'en est pas moins vrai qu'elle imprime aux évolutions favorables torpides une activité remarquable et très manifeste. Dans beaucoup de cas on dirait qu'elle nettoie le poumon en faisant disparaître en quelques semaines des séquelles inflammatoires qui duraient depuis des années. » Comme le dit encore Renon dans les cas « où l'état local s'était immobilisé dans des signes invariables, on peut voir quelques injections faire disparaître des lésions fixées depuis des mois et des années », et ailleurs le même auteur ajoute que l'avenir de la tuberculinothérapie est dans les formes anciennes c'est-à-dire spontanément résistantes de la tuberculose. — Il faut aussi tenir grand compte de l'état général du malade. « Qu'un état général relativement favorable, c'est-à-dire une certaine réserve de force de résistance et de puissance de défense, soit, chez tous ceux qui sont soumis à une cure par la tuberculine, la première condition, une condition « sine qua non », pour l'emploi de ce remède, afin que l'organisme tombé malade ne reste pas impuissant en face de l'effet d'à côté de la tuberculine ! Professeur Pel (d'Amsterdam) ».

En somme dans les cas de tuberculose pulmonaire avancés, les indications et les contre-indications du traitement doivent être tirées de l'ensemble des carac-

tères évolutifs des lésions. Aussi est-il très difficile d'établir une ligne de démarcation absolument nette, entre les cas qui relèvent de la cure tuberculinique et les cas qui n'en relèvent pas.

Nous signalons que le professeur S. Arloing et Dumarest ont attiré l'attention sur l'action favorable de la tuberculine sur : les septicémies bacillaires chroniques pures ou à localisations erratiques.

Contre-indications. — La principale contre-indication est la suivante : le traitement tuberculinique est à rejeter dans toutes les tuberculoses nettement en évolution : tuberculose aiguë ou suraiguë, tuberculose chronique en état de poussée aiguë. Cette formule comporte naturellement de réelles difficultés dans l'appréciation des cas limites. La fièvre constitue le meilleur critérium, et l'on a coutume de limiter l'emploi de la tuberculinothérapie aux formes apyrétiques ou presque apyrétiques. Mais ceci n'a encore rien de mathématique, la fièvre est fréquente chez les tuberculeux fibreux et certains fibro-caséeux sclérosants à évolution progressive qui peuvent très bien se trouver de la tuberculinothérapie. Ceci prouve qu'on ne doit pas subordonner l'indication ou la contre-indication à la constatation d'un seul symptôme, mais à l'ensemble des phénomènes morbides.

L'amaigrissement excessif, la dépression intense, la cachexie constituent encore des contre-indications.

Quelques auteurs considèrent l'hémoptysie, le crachement de sang fréquent, comme un empêchement du traitement tuberculinique. Cet avis n'est pas partagé

par tous. D'autres voient au contraire dans l'hémoptysie une raison d'employer la tuberculine et trouvent qu'il faut essayer de faire cesser l'hémorragie par la tuberculine. Enfin il est des auteurs qui font une distinction entre les grosses hémoptysies et les capillaires, cessent les injections dans le premier cas, alors qu'ils les continuent dans le second.

Sur la question des infections mixtes, tout le monde est à peu près d'accord, à peu près personne n'a eu de bons résultats. Mais le professeur Sahli déclare que le rôle des infections surajoutées a été très exagéré. « Il n'y a aucune raison, dit-il, pour mettre les insuccès nombreux et évidents de la tuberculinothéraphie sur le seul compte de l'infection mixte. Que les cas graves présentent souvent de l'infection mixte, et que ce soit là une complication défavorable nous ne le nions pas ; mais nous voyons fréquemment aussi des cas graves sans infection surajoutée et qui ne sont pas mieux influencés. D'autre part la tuberculine peut agir favorablement sur les infections mixtes, si les conditions ne sont pas trop défavorables, parce qu'elle agit ici sur un des facteurs de l'infection et que la tuberculose influence aussi bien l'infection surajoutée que celle-ci influence la tuberculose ». Par tuberculose avec infection surajoutée, en effet, la plupart des auteurs désignent des tuberculoses graves. C'est pourquoi le professeur Sahli fait remarquer avec juste raison que les insuccès sont dus alors non à l'infection surajoutée elle-même, qui peut se rencontrer dans des cas favorables à la cure tuberculinique, mais à l'impossibilité où sont les malades gravement atteints de bénéficier du traitement,

Les injections de tuberculine sont le plus souvent mal suportées par les grands nerveux, hystériques, épileptiques ou autres et par les cardiaques.

Enfin certaines causes peuvent augmenter considérablement la sensibilité du malade à la tuberculine. Il faut se comporter lorsqu'elles agissent, comme s'il s'était produit une réaction. Toute maladie intercurrente, toute indisposition survenant au cours du traitement peuvent augmenter la sensibilité à la tuberculine. Ex. coryza, abcès dentaire, indigestion. Si le cas se présente, on suspendra immédiatement les injections. On se comportera dans la suite comme s'il s'était produit une réaction, c'est-à-dire que l'on réduira la dose à laquelle le malade était arrivé. Parfois même il sera nécessaire de reprendre le traitement depuis le point de départ.

La période menstruelle, quoique physiologique, a été considérée dans ce cas particulier comme une affection intercurrente. Chez la femme atteinte de tuberculose pulmonaire apyrétique, on constate souvent, en effet, pendant les dix premiers jours qui précèdent la période menstruelle une température un peu plus élevée, 3-4 dixièmes de degré, que pendant les vingt autres jours du mois. De plus à ce moment on a observé assez souvent des signes de congestion légère autour des foyers pulmonaires. Il faudra donc attendre que les règles soient passées pour augmenter la dose de tuberculine. Il est sage même de ne pas injecter tout de suite une dose plus forte, mais de répéter la dose tolérée.

CHAPITRE VII

RÉSULTATS OBTENUS AU MOYEN DE LA TUBERCULINOTHÉRAPIE

Après avoir été très discréditée à la suite de l'échec de la lymphe de Koch, la médication tuberculinique mieux étudiée et appliquée avec plus de prudence, a reconquis la faveur du corps médical en Allemagne, en Suisse, en Belgique et même en France où quelques médecins l'ont employée avec succès. Mais, s'il est toujours difficile de démontrer la valeur d'une méthode thérapeutique, il en est peu pour lesquelles le fait soit aussi vrai que pour la cure tuberculinique. Celle-ci n'amène, en effet, que des améliorations lentes, graduelles, progressives. Il lui faut des mois et des années pour développer son action bienfaisante sur une maladie qui souvent guérit d'elle-même par les seuls mérites du traitement hygiéno-climatérique. Ainsi s'explique le scepticisme que professent beaucoup de médecins à l'égard de la tuberculinothérapie. S'ils reconnaissent que, bien manié, ce mode de

traitement n'est pas dangereux, ils considèrent les résultats comme trop peu concluants pour les décider à appliquer la méthode. Voyons, en effet, ce qu'écrivait le professeur Pel, d'Amsterdam, en 1909 : « Véritablement, beaucoup d'affections pulmonaires, qui sont cliniquement démontrées tuberculeuses, arrivent aussi sans thérapeutique particulière, donc sans l'emploi de remèdes spécifiques et sans cure au sanatorium, seulement par une manière de vivre judicieuse, à une guérison fonctionnelle, et même au passage à l'état latent des lésions. Malgré tout cela, beaucoup de malades de ce genre sont regardés de suite comme dangereusement malades et comme candidats à la tuberculose pulmonaire chronique et ils sont importunés de cures superflues et prolongées outre mesure, cures de tuberculine, de sanatorium, de repos, d'alimentation. Il est de cette façon dépensé inutilement beaucoup d'argent, pris beaucoup de graisse, il est moissonné par le médecin beaucoup de louange et d'honneur injustement mérités, mais il est aussi développé beaucoup de neurasthénie, de phtisiophobie, de cynisme et d'inutile dépression psychique chez le malade et ses parents ». Ce serait certainement une lourde erreur que de considérer le traitement tuberculinique comme le traitement nécessaire et radical de la tuberculose. Mais sans tomber dans l'enthousiasme de ceux qui verraient dans les tuberculines le remède héroïque de la tuberculose, nous croyons que la cure tuberculinique, bien conduite, et réservée aux cas qui en sont justiciables, constitue une arme précieuse et dont le médecin aurait tort de se priver. Nous ne prétendons

pas que limitée aux cas que nous avons précisés, elle soit toujours efficace. La tuberculose est une maladie trop variable dans ses origines et dans ses manifestations pour obéir aussi régulièrement à une thérapeutique quelle qu'elle soit. Mais, nous pouvons dire que dans ces formes, elle représente ce que nous avons à l'heure actuelle de plus efficace, soit pour amener la guérison, soit pour produire une amélioration qui ouvre la voie à celle-ci. Les tuberculines doivent donc provisoirement être regardées comme un adjuvant, comme un remède qui peut, dans des circonstances particulières, enrichir d'une façon modeste notre trésor médical et compléter les méthodes de traitement éprouvées jusqu'ici.

Pour démontrer la valeur thérapeutique des tuberculines, nous pourrions user de deux moyens : l'accumulation de statistiques plus ou moins détaillées, et l'analyse raisonnée des observations cliniques.

Les statistiques publiées sur les succès du traitement par les tuberculines sont très nombreuses. Nous les passerons tout de même sous silence et cela d'autant plus volontiers que la plupart ne signifient rien du tout. « Avec cette « puella publica de la science », dit Pel, on peut démontrer beaucoup ou peu selon qu'on s'entend à grouper les chiffres, selon le côté de la question que l'on considère ». Il arrive, en effet, très souvent que les chiffres des statistiques ont trait à des matériaux tout à fait différents, ne permettant donc aucune comparaison. Enfin, la façon individuelle de voir et de comprendre du médecin observateur berce

le plus dangereusement et aggrave l'interprétation juste des chiffres. Tout médecin n'a pas l'aptitude pour observer d'un regard paisible, pour étudier, pour peser et finalement pour juger impartialement. Et c'est surtout pour la maladie longue et si variable dans ses manifestations qu'est la tuberculose que les chiffres sont insuffisants à permettre de porter un jugement. On a bien essayé de multiplier les classes de malades ; mais même ainsi la comparaison n'est pas rigoureusement exacte. Deux malades d'un même degré peuvent comporter un pronostic très différent ; les conditions adjuvantes du traitement ne sont pas les mêmes, sans que les statistiques puissent en tenir compte. On voit donc, malgré les classifications tentées par la plupart des auteurs, combien il est difficile de tirer de ces chiffres une conclusion.

Observations cliniques. — Plus démonstrative à coup sûr est l'étude des résultats cliniques, l'analyse raisonnée et interprétative des observations cliniques.

Les progrès, avons-nous déjà dit, sont lents à venir, la guérison n'est presque jamais rapide et éclatante, elle s'achète par la patience et s'affirme au fur et à mesure du traitement. Il faudra au malade quinze jours, trois semaines et même quelquefois plus avant de ressentir un bénéfice quelconque. Etant donnée la lenteur indéniable de l'action de la cure tuberculinique, on a dit que les malades guérissaient tout seuls, malgré ou en dehors du traitement, par les seules ressources de l'organisme. Mais cette objection est démentie par les observations de malades dont l'état reste stationnaire

depuis de long mois malgré la cure hygiéno-diététo-climatérique, et qui ne commencent ou ne recommancent à faire des progrès que le jour où ils sont mis à la tuberculine. La plupart des auteurs insistent sur la valeur de ces faits et considèrent comme particulièrement justiciables de la tuberculine, ces malades dont la cure sanatoriale a immobilisé et enkysté les lésions, mais qui ne parviennent pas à nettoyer complètement leur foyer pulmonaire.

Les progrès observés chez les malades portent le plus souvent au début sur les symptômes fonctionnels, les modifications pulmonaires sont plus lentes à venir. Les forces reviennent peu à peu ; le malade éprouve une certaine sensation de bien-être, il se sent moins faible, moins fatigué, il est moins sujet à ces hauts et à ces bas qui constituent la moyenne de son existence. L'aptitude au travail physique et intellectuel grandit. Le caractère devient plus gai, plus confiant. Le sommeil est meilleur, plus profond. Le système digestif est favorablement influencé, l'appétit est meilleur, la courbe du poids subit l'amélioration générale. Chez beaucoup de malades on observe une reprise de poids de 5-6 kilogs en quelques mois. Les transpirations nocturnes se tarissent. Le pouls, le plus souvent faible et fréquent chez les tuberculeux, bat plus ample et plus calme. La courbe de la température se régularise, les maxima du soir sont moins élevés.

Dans l'étude des modifications pulmonaires, nous envisagerons successivement les signes fonctionnels et les signes physiques.

La toux disparaît dans les cas légers, s'atténue dans

les formes intenses. Quand l'expectoration ne disparaît pas complètement, ses caractères changent ; uniquement purulente avant les injections elle devient muco-purulente et même muqueuse presque pure. Le taux bacillaire baisse ou même tombe à zéro. Après un temps de traitement variable, on remarque dans l'expectoration des bacilles tuberculeux renfermés dans des leucocytes à plusieurs noyaux; ils paraissent notablement plus minces et plus grêles, fragmentés parfois. Cet état est le plus souvent lié à une disparition partielle des bacilles. Les douleurs variées, telles que points de côté, névralgies intercostales disparaissent. Le malade sent sa poitrine plus libre, il se sent « moins délicat de la poitrine », il supporte mieux les changements de saison, les intempéries ; s'il se grippe, la grippe ne s'accompagne pas de ces petites poussées locales si longues à disparaître ensuite. On a, en somme, l'impression que le poumon se défend mieux.

Les modifications des signes physiques sont plus difficiles à atteindre, les symptômes d'auscultation sont les plus tenaces. Les progrès peuvent continuer après cessation du traitement, l'organisme bénéficiant dans ces cas des modifications humorales qu'a produits en lui la tuberculinothérapie. On peut voir les râles devenir plus secs et plus rares, les foyers se congestionner ; la respiration reprendre son ampleur normale; le murmure vésiculaire se renforcer pour prendre le caractère rude et scléreux du tissu cicatriciel.

Nous terminerons donc ce chapitre en disant que la cure tuberculinique est une arme des plus précieuses à la condition de savoir l'appliquer et de ne lui deman-

der que ce qu'elle peut donner, elle rendra les plus grands services. Elle permettra de réussir là où tant d'autres ont échoué. Son effet utile porte avant tout sur l'état général qu'elle fortifie. Le plus souvent cette amélioration générale ne tarde pas à s'accompagner de l'amélioration des signes fonctionnels qui peut aller jusqu'à la suppression des bacilles. Enfin dans bon nombre de cas, la disparition des signes physiques permet de prononcer le mot de guérison au moins apparente.

CHAPITRE VIII

MODE D'ACTION THÉRAPEUTIQUE DES TUBERCULINES

1° Action locale

De l'utilité des réactions de foyer

Une des propriétés les plus remarquables de la tuberculine, c'est de provoquer des réactions locales dans les foyers tuberculeux disséminés dans l'organisme. Ces réactions ont été d'autant plus nettement observées dans les débuts de la tuberculinothérapie qu'on ne suivait pas à cette époque les règles de prudence extrême qui depuis lors ont été reconnues nécessaires. Mais alors même que la tuberculine est employée avec une lente progression des doses, elle provoque souvent des phénomènes réactionnels dans les foyers tuberculeux. Ces réactions pulmonaires locales qu'on observe si fréquemment au cours du traitement sont-elles ou non dangereuses pour le malade, doit-on s'attacher à les éviter à tout prix et interrompre le

traitement, si malgré tout elles persistent ? Nous avons écrit en tête de notre chapitre : Traitement « *Une cure par la tuberculine doit être conduite de façon à éviter toute réaction pouvant se traduire par des signes cliniquement appréciables.* C'est sur ce principe fondamental que nous avons établi la méthode de traitement. Nous avons montré plus loin les résultats qu'on pouvait obtenir avec une cure ainsi conduite. Lighteim, Goetsch, Denys, Schnoeller. Jacquerod, Béraneck, Sahli, Klemperer, etc., sont les défenseurs du mode de traitement sans réactions. Mais ce point de pratique si important n'est pas envisagé par tous les auteurs de la même façon. D'autres adeptes de la tuberculinothérapie admettent des principes tout à fait différents et ne voient d'utilité dans le traitement que la réaction : Pétruschki, Moeller, Car Spengler, Rœmisch, M. Küss en France, etc.

Nous allons donc voir ce qu'est la méthode des réactions et discuter l'utilité de ces dernières.

(Il va sans dire qu'il n'est question en ce moment que des réactions pulmonaires légères : les fortes réactions inflammatoires doivent, de l'avis unanime, être évitées avec le plus grand soin en tuberculinothérapie. Ce point de doctrine est acquis définitivement depuis les travaux de Guttmann et Ehrlich (1891), de Pétruschki (1892), de Krause (1899), de Turban (1899), de Goetsch (1901).

L'idée que les réactions de foyer sont nécessaires est ancienne. C'est sur elle et elle seule que Koch insistait dans sa première communication de 1891. « La tuberculine donne un coup de fouet aux processus

de nécrose dans les foyers tuberculeux ainsi qu'à la fièvre de résorption qui en résulte ».

Pétruschki recherche les réactions locales du foyer malade et dirige le traitement de telle sorte « qu'il se produise une réaction locale minime, non excessive. Les réactions générales paraissent n'être pas indispensables et deviennent nuisibles si elles sont fortes. On ne doit donc pas rechercher les réactions générales ; toutefois on ne peut compter sur la production d'une réaction locale que si la progression des doses permet de se tenir à la limite au-delà de laquelle apparaît une réaction générale. Parmi les facteurs qui agissent utilement en tuberculinothérapie, l'hypérémie réactionnelle du foyer malade joue un rôle important. »

Pour Spengler : « C'est la réaction locale qui conduit vers la guérison, si cette réaction est répétée dans chaque cas particulier, avec la fréquence et l'intensité nécessaires. »

D'après Rœmisch : « la dose utile de tuberculine est celle qui produit une réaction locale sur le foyer tuberculeux sans produire une réaction intense. Si on reste trop au-dessous de cette dose toute la cure reste sans effets, comme si on injectait simplement de l'eau salée. Si on dépasse cette dose, et surtout si on dépasse une dose trop forte, il peut se faire des aggravations. En cas de réaction douteuse, je répète la même dose ; en cas de réaction certaine, je la diminue ; je la diminue également, si les râles augmentent d'une façon permanente dans les foyers ; c'est exactement avec les doses immédiatement inférieures à celles qui produi-

sent ces effets sur les foyers tuberculeux que j'ai obtenu les meilleurs résultats ».

Amreim a insisté sur les faits de ce genre et a montré que souvent à la suite de réactions locales plus nettes on constate des progrès plus brusques et plus rapides.

En France, Küss s'est déclaré partisan de la réaction de foyer quoique avec des réserves. « En tuberculinothérapie on poursuit un autre objectif que la toxi-immunisation. On cherche surtout à modifier directement ou indirectement les lésions tuberculeuses. Or parmi les processus complexes et mal connus encore qui interviennent dans ce sens, il n'est guère douteux d'après la clinique, qu'un rôle important appartienne aux réactions de foyer. » Il a remarqué au cours de cures tuberculiniques que des poussées, ayant dépassé le but, agissaient comme une sorte de crise salutaire exerçant une action favorable sur le malade et sur les lésions à la suite d'une phase momentanée d'aggravation apparente. Mais il ajoute cependant comme correctif, qu'il ne faut pas conclure que des réactions d'un ordre aussi grave doivent être recherchées.

Savoire (directeur du Dispensaire antituberculeux Siegfried-Robin à l'hôpital Beaujon) a émis récemment l'opinion suivante pour justifier l'action thérapeutique de la tuberculine : « La réaction tuberculinique comprendrait deux phases : l'une caractérisée par une suractivité des tissus, siège d'une vive inflammation, et se traduisant par les signes réactionnels observés cliniquement, aboutissant à la nécrose et à l'élimination des produits tuberculeux et allant même, en cas d'in-

jections trop violentes, jusqu'à l'extension et parfois la généralisation des lésions et une seconde phase de réparation et de cicatrisation fibreuse des foyers tuberculeux. La tuberculine agirait à la façon d'un ferment déterminant la production au niveau des foyers tuberculeux, d'une substance, provenant du bacille ou de l'organisme, agissant comme certaines substances sur les ulcères atones, remaniant suivant l'expression du docteur Küss les foyers tuberculeux. »

Nous ne nions certes pas l'amélioration plus rapide que l'on observe dans quelques cas avec une progression de doses suffisantes pour provoquer une réaction de foyer. Nous acceptons aussi que la tuberculine agit favorablement en excitant les moyens de défense locale de l'organisme, en développant au niveau des foyers tuberculeux une action d'ordre congestif. « Chez des malades soignés très prudemment et minutieusement suivis, un médecin qui sait bien ausculter, dit Turban, constate facilement qu'il y a des réactions de foyer dans les poumons, même avec une température absolument normale. » La tuberculine transforme la tuberculose chronique, maladie torpide, en une série de petites maladies aiguës ayant chacune leur acmé et leur guérison. Toutefois nous ne saurions trop recommander encore d'être très prudents sur l'administration de ce médicament si puissant et dont il est si difficile de mesurer l'action. La tuberculine est un instrument à double tranchant : employée à faible dose elle peut être utile à l'organisme ; à dose un peu plus forte elle peut devenir très dangereuse. En provoquant des réactions cliniquement appréciables, en forçant l'organisme

à réagir davantage, on peut sans doute quelquefois amener une guérison plus rapide et un enkytesment des lésions plus précoce. Mais cette façon de faire n'est pas exempte de dangers : Souvent l'on dépasse le but que l'on s'est proposé. L'organisme est affaibli par une trop vive réaction, celle-ci favorise la virulence des bacilles tuberculeux et peut s'accompagner d'une extension des lésions, quelquefois irrémédiable. « Les défenseurs du traitement avec réactions, dit Sahli, n'envisagent que les cas heureux, sans tenir compte des nombreux cas où la méthode produit des effets désastreux. Je garantis qu'un traitement où l'on n'évitera pas autant que possible les réactions entraînera toujours des malheurs ; on ne peut jamais prévoir si, par des lésions engendrées par les réactions de foyer, il n'y a pas plus à perdre qu'à gagner. » Denys déclare également que les réactions sont inutiles et nuisibles. Il a observé de nombreux cas de guérison sans qu'il se soit produit une seule réaction. Si le traitement tuberculinique favorise la guérison de la tuberculose en remaniant les foyers tuberculeux, il faut donc que ce soit d'une façon lente et progressive. S'il survient une légère réaction au cours du traitement il n'y a pas de quoi s'alarmer outre mesure, on ne doit pas avoir une crainte exagérée de la réaction par la tuberculine. Mais bien qu'on ait observé quelquefois une amélioration plus rapide à la suite d'une réaction de foyer, on ne doit ériger ce fait en principe général et provoquer systématiquement des réactions locales manifestes ; on s'expose autant à nuire à son malade qu'à lui être utile.

Pour terminer nous citerons les opinions récemment émises à ce sujet par MM. Rénon et Guinard, qui confirment ce que nous venons d'avancer. « Je pense, dit M. Rénon, qu'on ne doit pas avoir une crainte exagérée de la réaction pulmonaire dans le traitement par la tuberculine. Mais comme on ne peut noter par avance l'intensité de la réaction, comme les réactions intenses peuvent être très nocives, j'estime que dans la pratique courante, il vaut mieux ne pas chercher à obtenir la réaction, » — « En principe je crois, dit M. Guinard, que dans l'action curative de la tuberculose, la réaction locale est le phénomène le plus utile et le plus susceptible d'expliquer les bons effets obtenus. Mais pratiquement la question ne parait pas aussi simple et voilà pourquoi j'évite encore autant que possible toutes les réactions apparentes aussi bien locales que générales. Si j'ai vu des malades qui avaient semblé tirer profit d'une réaction, j'en ai vu d'autres — et il ne s'agissait pas de mauvais cas — pour lesquels une menace d'aggravation et des effets fâcheux furent la conséquence de ces actions vives. La principale raison qui m'engage à une extrême prudence est l'impossibilité d'apprécier convenablement la valeur et l'importance des réactions. Je préfère donc encore le procédé des doses faibles, qui laissent à l'abri de toute réaction locale ou générale apparente. D'ailleurs chez certains malades, même avec des doses faibles, il nous est arrivé parfois d'obtenir des réactions et pour toutes ces raisons j'estime qu'il faut, jusqu'à nouvel ordre, conseiller la prudence.

Action générale des tuberculines
Critérium biologique pour l'efficacité de la thérapeutique par la tuberculine.

L'action de la cure tuberculinique est multiple et complexe. Après avoir étudié les réactions locales et discuté leur valeur, nous allons consacrer un chapitre à l'Action générale des tuberculines.

Sous l'empire des idées humorales actuelles, on s'est empressé d'attribuer aux tuberculines un certain pouvoir immunisant, vaccinant. D'après certains auteurs même toute leur action thérapeutique se réduirait à une sorte de désintoxication de l'organisme, d'accoutumance au poison, de « *mithridatisme* », pour employer l'expression de Sahli. Tous les éléments biologiques de la lutte anti-infectieuse ont été étudiés. Nous allons passer en revue les recherches les plus importantes, qui ont été faites à ce sujet.

Les leucocytes sont certainement modifiés par l'injection tuberculinique : Bichoff (1891), a constaté une légère augmentation des leucocytes portant principalement sur les éosinophiles. Gouraud et Krantz ont vérifié ce fait chez plusieurs malades. L'augmentation est minime, il est vrai, mais la répétition en augmente la valeur.

Calmette a constaté que, in-vivo, chez le cobaye, l'injection de tuberculine favorisait la phagocytose du bacille de Koch. « La tuberculine accroit très manifestement le pouvoir phagocytaire des leucocytes, mis vis-à-vis du bacille de Koch ». — Massol admet

que la tuberculine doit agir surtout par exaltation du chimiotactisme et des fonctions phagocytaires.

Arneth a montré en 1904 que l'étude des seuls polymicléaires donnait au cours de la tuberculose des indications importantes. Il pense que les proportions relatives des variétés normales de neutrophiles à 1, 2, 3, 4 et 5 noyaux ne sont pas soumises, au hasard ; mais sont constantes. Le rapport quantitatif de ces groupes leucocytaires à l'état physiologique constitue « la figure ou peinture du sang ».

A la suite d'Arneth de Uhl, de A. et H. Klebs, Fernand Arloing et Maurice Genty ont constaté l'intérêt de la figure normale du sang, dont voici la formule : Neutrophiles à I noyau 5 ; à II noyaux 35 ; à III noyaux 41 ; à IV noyaux 17 ; à V noyaux 2 0/0.

Au cours de la tuberculose pulmonaire, ces chiffres sont profondément troublés. L'augmentation du nombre des leucocytes des groupes I et II au détriment des groupes III, IV et V est d'autant plus forte que le cas envisagé est plus grave. C'est ainsi qu'au stade III progressif on trouve : I 31 ; II 42 ; III 23 ; IV 3 ; V 0 °/°.

La valeur sémeiologique, diagnostique et pronostique du déplacement de la formule sanguine vers les types I et II est grande. L'étude comparative de la figure du sang et de la séro-agglutination bacillaire, a montré à M. Fernand Arloing, qu'une agglutination nulle correspond à une mauvaise formule (agglutination négative à 1/5e I 138, II 35 ; III 19 ; IV 5 ; V 0 °/₀) ; tandis qu'une forte agglutination (séro pronostic favorable) comporte l'élévation des types à plusieurs

noyaux (agglutination positive à 1/15e : I 18, II 38 ; III 33 ; IV 9 ; V 1 %. Les taux d'agglutination intermédiaires s'accompagnent de formules également intermédiaires entre ces deux extrêmes.

M. Fernand Arloing a étudié les modifications de la figure du sang au cours du traitement tuberculinique. Voici un exemple des résultats qu'il a obtenus : Une tuberculose pulmonaire au stade II donnait avant une cure de 4 mois par la tuberculine de Béraneck I 12, II 43 ; III 39 ; IV 5 ; V 1 % ; après la cure on trouvait I 5 ; II 29, III 50 : IV 14 ; V 2 %. Ces importantes modifications sanguines persisteraient longtemps après le traitement par la tuberculine. Au cas d'insuccès du traitement, la faillite de l'intervention se traduirait par le « statu quo » de la figure sanguine.

L'étude de la figure du sang permettrait donc d'après F. Arloing de suivre les effets de la médication tuberculinique, et de saisir un des aspects de la réaction si complexe de l'organisme sous l'influence de ce traitement.

Modifications de l'indice opsonique. — On a voulu voir un nouveau critérium pour le succès de la thérapeutique par la tuberculose dans les modifications du pouvoir opsonique du sérum des malades.

Wright a eu l'idée d'appliquer au diagnostic et d'asservir aux indications thérapeutiques un procédé particulier de phagocytose par lequel il cherche à déceler dans le sang la teneur en une substance spéciale, l'opsonine.

Rappelons que l'on appelle pouvoir opsonique, le

nombre de microbes phagocytés en moyenne par un leucocyte (on compte le nombre de microbes phagocytés dans 100 leucocytes et on divise par 100). L'indice opsonique est le rapport entre le pouvoir opsonique d'un individu quelconque et le pouvoir opsonique normal d'un individu sain de même espèce. Chez l'homme le pouvoir opsonique normal est de 0,80 à 1,20 d'après Wright.

Wright et ses élèves (Douglas, Bulloch, Freeman, etc.) dans leurs études sur les propriétés opsonisantes des sérums vis-à-vis du bacille de Koch sont arrivés à cette constatation que, dans les cas de phtisie chronique, l'indice phagocytaire reste presque toujours notablement inférieur à la normale, tandis que dans les cas de tuberculose à marche aiguë, il subit des oscillations dont l'amplitude, mesurée par une courbe, correspond assez exactement au degré de la maladie. Lorsque celle-ci évolue vers la guérison, l'indice tend à se stabiliser au voisinage de la normale.

On pourrait donc retirer de la recherche de l'indice opsonique une indication pronostique très grande. Dans le cours d'une tuberculose pulmonaire, la courbe du pouvoir opsonique oscillante et les valeurs basses indiqueraient plutôt une défaillance de l'organisme, tandis qu'une valeur élevée traduirait une tendance vers l'immunité.

Rothschild, S. Bernheim et Barbier considèrent l'index opsonique comme un excellent critérium permettant de suivre la marche du traitement et non seulement d'en vérifier l'efficacité, mais encore d'en régler l'allure. On sait qu'après toute infection microbienne, l'index

opsonique subit une dépression, c'est la phase négative pendant laquelle l'organisme établit son immunité. Une fois celle-ci établie, l'index remonte au-dessus du point de départ, c'est la phase positive, la phase thérapeutique. Ces deux phases positive et négative auraient été vues après l'injection de tuberculine.

Clarke et Sutherland auraient vu que, si on suivait une progression très lente dans l'emploi de la tuberculine, on évitait la phase négative, et on obtenait directement la seconde phase, c'est-à-dire le relèvement de l'index opsonique.

J. Citron attache une grande importance à l'étude de la courbe opsonique. « La courbe opsonique, qui peut être exactement, mathématiquement établie par une technique correcte, est le plus précieux indicateur pour la marche de l'immunisation dans le corps. » Le choix des malades justiciables de la cure tuberculinique pourrait être fait d'après la valeur du pouvoir opsonique. Si l'index opsonique reste abaissé, dit-il, il s'agit de processus presque stationnaires, et on peut employer la tuberculine pour élever la contenance d'opsonine. Si l'indice opsonique oscille tantôt au-dessous de la normale, tantôt bien au-dessus, il s'agit de processus progressifs par autoinoculations tout à fait irrégulières. Le patient doit avant tout prendre un repos absolu jusqu'à ce que l'index opsonique reste constant ; c'est seulement alors que l'on pourra injecter la tuberculine et en agissant avec prudence.

Mais ces constatations ont été infirmées par d'autres auteurs. Klemperer n'hésite pas à mettre en doute la valeur de l'indice opsonique au cours de la cure tuber-

culinique. Et ce que l'on sait de son extrême variabilité dans la tuberculose porte la plupart des auteurs à se ranger à son avis, non pas que cet indice opsonique ne puisse être souvent augmenté, mais on ne trouve pas là une loi rigoureuse pour servir de critérium au traitement.

Réaction du venin de cobra. — Ce critérium Calmette et ses élèves Massol, Breton, Guérin l'auraient trouvé dans leurs recherches sur la réaction du venin de cobra, et sur la grosse affinité que présentent le bacille de Koch et la tuberculine pour la lécithine. « En mettant en présence une solution de lécithine et une solution de tuberculine, la première se trouve fixée par la seconde et on s'en aperçoit par le fait qu'elle perd son action activante vis-à-vis du venin de cobra ». Les modifications de cette réaction au cours du traitement tuberculinique ont été étudiées par Calmette, et il y aurait là un procédé précieux pour la surveillance des malades.

Cette réaction n'a guère été employée jusqu'ici.

Pouvoir agglutinant. — Quelques auteurs ont recherché les variations du pouvoir agglutinant du sérum. Quelquefois on note une augmentation ; mais d'autrefois aussi les chiffres relevés se trouveraient inférieurs à ceux constatés chez des tuberculeux non traités (Lüdke). Quelques auteurs ont remarqué que le pouvoir agglutinant devient très élevé après l'emploi de certaines tuberculines, tandis qu'il reste faible après l'emploi de certaines autres. Denys nous donne de ce

fait l'explication suivante : « Il est certain qu'il doit y avoir entre les tuberculines des différences profondes. La bactériologie est riche en exemples démontrant combien peuvent être dissemblables les effets d'une culture suivant que l'on emploie exclusivement ou le filtrat ou le microbe. Une preuve très nette nous est fournie par les cultures de diphtérie. Si on injecte aux chevaux le filtrat exclusivement, on produit un sérum hautement antitoxique et non agglutinant. Au contraire si on injecte les corps des microbes, le sérum devient à peine antitoxique et est franchement agglutinant. Du reste un fait indique que les cultures du bacille de la tuberculose pourraient bien se comporter comme les cultures du bacille de la diphtérie. Les animaux injectés avec le filtrat du bacille de Koch ne fournissent pas de sérum agglutinant ; au contraire ceux traités avec le corps des bacilles donnent un sérum doué d'un pouvoir agglutinant intense ».

Question de l'Antituberculine de Wassermann et Brücké. — On sait que *Wassermann et Brücke* ont démontré, en 1905, par la méthode de Bordet et Gengou, la présence dans le sérum des tuberculeux, traités par la tuberculine, d'une substance fixant le complément et qu'ils ont appelée antituberculine. Cette constatation fort intéressante a été contrôlée et confirmée par un grand nombre d'auteurs. Mais cette antituberculine n'est pas une antitoxine — nous verrons au chapitre Questions théoriques qu'elle idée on doit se faire de cette substance. — Elle ne peut en effet neutraliser la tuberculine, de telle sorte qu'un mé-

lange de tuberculine et d'antituberculine reste sans effets. Les propriétés de la tuberculine restent conservées. Pickert et Löevenstein ont pu montrer que la plupart des sérums, contenant de l'antituberculine, peuvent élever l'action de cette dernière et donner la réaction cutanée de von *Pirquet*. *Schlossmann* et *Pickert* ont montré qu'on ne pouvait tirer aucune conclusion favorable de la courbe de l'antituberculine.

De tout ceci on peut conclure évidemment que l'action de la cure tuberculinique doit être multiple et complexe. Il n'est pas douteux que les tuberculines agissent localement sur les foyers de la maladie, en déterminant des phénomènes d'ordre congestif et en excitant les moyens de défense locale de l'organisme. Nous avons vu ce qu'il fallait penser de l'utilité de ces réactions. Mais l'effet curatif ne semble pas reposer uniquement sur elles, les tuberculines agissent encore en incitant les processus de défense générale ; leucocytose, modification de la figure du sang, modification de l'index opsonique, du pouvoir agglutinant. Il est même probable que d'autres facteurs mal connus encore interviennent aussi. L'action thérapeutique que nous avons cherché à caractériser n'est pas tant d'ordre biologique ou histologique que d'ordre énergétique. La tuberculine incite puissamment l'organisme à mettre en œuvre la réserve de pouvoir immunisant qu'il contient.

Sommes-nous en possession d'un critérium biologique pour l'efficacité de la tuberculine ? Nous ne le pensons pas. La variabilité de l'indice opsonique dans

la tuberculose nous fait émettre un doute sur sa valeur au cours de la cure tuberculinique. On a cru que l'étude du pouvoir agglutinant et précipitant du sérum pourrait nous renseigner à chaque instant sur la résistance, sur le « terrain » du tuberculeux, Mais les agglutinines et les précipitines ne constituent pas toute la défense du sujet en voie d'immunisation, peut-être n'en sont-elles que des éléments peu importants. Si dans le cours d'une immunisation bien conduite, leur teneur, en général, augmente, ce n'est pas toujours parallèlement à l'amélioration clinique. Le pouvoir agglutinant peut devenir très élevé après l'emploi de certaines tuberculines, tandis qu'il reste faible après l'emploi de certaines autres. La réaction du venin de cobra n'a guère été employée jusqu'ici sans doute en raison de la difficulté d'avoir du venin L'étude de la figure du sang paraît devoir apporter des résultats très intéressants ; mais il semble que peu d'auteurs se soient encore occupés de cette question. Les seuls critériums que nous ayons sont donc les critériums cliniques : augmentation du poids, amélioration de l'état local, disparition de la fièvre, des bacilles, etc. Sans doute chacun de ces symptômes pris isolément peut tromper. Un tuberculeux peut avoir une augmentation de poids ou perdre sa fièvre et cependant aller plus mal. Mais ces symptômes pris ensemble signifient quelque chose et c'est pourquoi nous croyons qu'il faut que le critérium de la thérapeutique par la tuberculine soit le critérium clinique.

Deuxième Partie

CONSIDÉRATIONS THÉORIQUES

CHAPITRE IX

Après avoir étudié la préparation des diverses tuberculines, leurs indications et leur valeur thérapeutique, il nous reste à rechercher quel est leur principe actif.

NATURE CHIMIQUE DES TUBERCULINES

On est encore loin de connaître la nature chimique des tuberculines. Les hypothèses émises à ce sujet sont très nombreuses. Nous envisagerons seulement les principales.

Première hypothèse. — Les tuberculines ne sont pas autre chose que les toxines du bacille tuberculeux : toxines exo-bacillaires ou exotoxines si on utilise les produits sécrétés par les bacilles, bouillons filtrés ;

toxines endo-bacillaires, endotoxines, si on utilise le corps même des bacilles : B E par ex. ; et toxines à la fois exo et endobacillaires bouillon + bacilles. Ex. Tuberc. Béraneck.

Les tuberculines présentent donc entre elles des différences essentielles, suivant leur mode de préparation et la variété des toxines qu'elles renferment, celles-ci pouvant avoir des actions diverses : toxines vaso-dilatatrice, léthale, etc. Certains auteurs croient que le bacille tuberculeux sécrète en même temps que certaines substances nuisibles, auxquelles ils rapportent les accidents observés, un produit spécial qui guérit et que le tout est de l'isoler. Ceci nous explique l'effort fait par divers expérimentateurs pour améliorer le traitement tuberculinique par la création de tuberculines toujours nouvelles.

Ces considérations ne nous arrêteront pas davantage. Les tuberculines ne peuvent être des toxines. Elles ne présentent aucune de leurs propriétés ; elles résistent à la température de l'ébullition ; elles ne sont pas toxiques pour les animaux sains, pourvu qu'on ne dépasse pas des doses convenables.

2° **Hypothèse plus récente.** — Sahli et Wolf-Eisner (tirée de l'ouvrage du Professeur Sahli, auquel nous avons fait de larges emprunts, en ce qui concerne la partie théorique). — 1° Le principe thérapeutique efficace est commun à toutes les tuberculines ; 2° Ce principe actif n'est pas une toxine ; mais seulement une *albumine*, « Le Protein » provenant des bacilles tuberculeux. Les faits qui plaident en faveur de cette hypo-

thèse sont les suivants ; sans doute les tuberculines présentent entre elles quelques légères différences, différences de cru, pourrions-nous dire, tenant à la race des bacilles employés, au mode de culture et de préparation. Mais il est un fait certain, c'est que toutes, pourvu qu'elles soient employées suivant une méthode rationnelle peuvent donner de bons résultats. On peut donc supposer déjà que le principe curateur est le même pour toutes. Ce qui prouve encore l'identité de ce principe, ce n'est pas seulement l'expérience thérapeutique, mais encore l'identité des réactions qu'on peut obtenir avec les tuberculines. Tant qu'on ne pourra connaître la nature chimique de la tuberculine, on en sera réduit à juger de l'unité ou de la pluralité de ces produits d'après l'expérience physiologique. Or celle-ci nous montre que les réactions de la tuberculine sont qualitativement identiques pour toutes les tuberculines.

Si l'on admet l'existence d'un agent thérapeutique commun à toutes les tuberculines, ce que semblent démontrer les constatations précédentes, les faits qui vont suivre vont permettre d'en connaître la nature. Puisque l'on obtient les réactions tuberculiniques avec la B E de Koch — qui ne renferme pas autre chose que des bacilles tuberculeux finement divisés — on peut en conclure que la substance active des autres tuberculines est l'albumine ou « Protein » des bacilles tuberculeux. La même hypothèse s'applique aux tuberculines filtrées, ne contenant par conséquent pas de fragments bacillaires. L'albumine des bacilles, une fois libérée de leur enveloppe lipoïde, peut-être en partie rendue

soluble par des phénomènes anto-lytiques, qui ne modifient que très faiblement sa molécule.

Toutes les tuberculines produisent donc, quoique à un degré différent, les mêmes actions générales et locales que la B E de Koch — qui, encore une fois, ne renferme que la substance même des B —; toutes ces tuberculines ayant la propriété caractéristique de ne produire ces réactions que lorsqu'elles sont employées chez des tuberculeux à faible dose, cette similitude d'action de toutes les tuberculines avec l'action de la B E démontre d'une façon frappante que toutes ont pour agent commun l'albumine même des bacilles.

Plus probant encore paraît être ce fait que l'on peut avec toutes les tuberculines déterminer la production de tubercules sous la peau, lorsqu'on pratique la réaction cutanée de von Pirquet. (Pick, Dæls, Zieler). Les tuberculines employées pour les premières expériences renfermaient des fragments bacillaires. Sachant que les bacilles tuberculeux morts, même broyés, sont capables de déterminer la production de tubercules, Pick et Dæls pensaient devoir attribuer la formation de ces derniers aux fragments bacillaires contenus dans les préparations. Mais ils obtinrent les mêmes résultats avec des tuberculines privées de fragments bacillaires et même avec des tuberculines dialysées (Zieler). Jadassohn supposa alors que l'on pouvait rendre responsables de ces actions locales des fragments de bacilles ultra-microscopiques. Cette hypothèse n'est pas contraire à ce qu'enseignent la chimie et la physique modernes, d'après lesquelles toute solution d'albumine contient sous forme de *Micellen*

(ainsi dénommées par Nägeli) des agrégats moléculaires ultra microscopiques. Si les tuberculines dialysées peuvent engendrer des tubercules au lieu d'injection, rien ne démontre que ce ne soient pas ces particules ultra-microscopiques qui entrent en jeu. De véritables corps albuminoïdes peuvent dialyser avec les agrégats moléculaires, difficilement et lentement, il est vrai. Le pouvoir de dialyser ne dépend que de la grandeur des molécules ou agrégats moléculaires, et de la grandeur des pores de la membrane. Et effectivement dans les tuberculines dialysées, on a découvert des particules ultra-microscopiques, et l'on peut alors admettre que celles-ci restent dans les tissus au lieu d'injection et ne se répandent pas tout de suite dans la circulation générale.

CAAPITRE X

NATURE DE LA RÉACTION A LA TUBERCULINE

Nous allons passer en revue les principales théories qui ont cherché à expliquer la nature de la réaction à des tuberculines.

1° Théorie de l'addition.

La tuberculine agit comme le virus chimique vrai de la tuberculose. Son action est plus forte chez le tuberculeux que chez l'individu sain, l'organisme tuberculeux renfermant déjà une certaine quantité de tuberculine, qui s'est formée dans le cours de la maladie. L'addition de la tuberculine incorporée artificiellement à celle qui circule déjà dans le corps détermine la réaction générale ; l'addition à celle qui s'est accumulée au niveau des lésions provoque la réaction de foyer.

Cette théorie parait peu acceptable. On ne peut admettre que le corps d'un malade, dont les lésions sont latentes et ne se révèlent que par des signes cli-

niques à peine perceptibles, soit sous la dépendance de la tuberculine. Comment expliquer alors que l'injection d'une dose minime de tuberculine suffit pour déterminer une réaction sur un semblable tuberculeux ? — Il resterait encore à prouver l'identité de la tuberculine avec les poisons qui imprègnent le tuberculeux. D'après les recherches des professeurs S. Arloing et Bancel, il existerait au contraire d'assez grandes différences entre ces deux facteurs.

2° **Différenz-théorie**. — Différence entre la teneur de tuberculine et l'antitoxine de l'organisme. — L'organisme sain renferme une certaine réserve d'antitoxine antituberculinique. Il ne réagit donc pas aux petites doses de tuberculine, celles-ci étant neutralisées par l'antitoxine préexistante. La réaction apparaît seulement lorsque l'antitoxine disponible n'est plus suffisante. C'est, ce qui arrive chez les tuberculeux, où l'addition d'une très faible dose de tuberculine peut alors déployer son action virulente.

Contre cette théorie nous signalerons les travaux de Pickert et Lövenstein qui n'ont pu découvrir cette antitoxine antituberculinique dans le sérum des sujets sains.

3° **Théorie de Hertwig**. — Elle s'appuie sur les lois de la chimiotaxie établies par Stahl et Pfeffer. Ces auteurs ont montré qu'une solution d'acide malique à 0,001 pour cent agissait sur les spores de fougère mâle par chimiotaxie positive. Mais si les spores au lieu d'être dans l'eau, se trouvaient dans une solution

d'acide malique à 0,0005 pour cent ; on ne pouvait obtenir une chimiotaxie positive qu'avec une solution de 0,015 pour cent. Si les spores se trouvaient dans une solution à 0,05 pour cent, il fallait employer une solution encore plus forte 1,5 pour cent pour obtenir un effet positif.

Hertwig explique l'action de la tuberculine de la façon suivante : Les leucocytes s'accoutument au virus des bacilles chez les tuberculeux, comme les spores de fougère mâle à l'acide malique. Mais l'injection de tuberculine, concentrant le virus de la tuberculose dans les foyers de la maladie déchaîne l'action chimiotactique positive des leucocytes, qui auparavant était négative.

Hypothèses d'après lesquelles la tuberculine, indifférente pour l'organisme humain ou l'animal sain, devient toxique en présence de substances particulières qui ne se trouvent que chez le tuberculeux ou le tuberculeux guéri.

Déjà Gartner (1890) et Guinard (1902) admettent que la tuberculine n'est toxique que d'une façon secondaire. Elle agirait sur des substances solubles formées dans l'organisme par le bacille de Koch De cette addition résulterait la formation de poisons particuliers provocateurs de la réaction.

L. Dor invoque le phénomène de l'ophtalmo-réaction pour expliquer la nature de la réaction tuberculinique. « Ce phénomène, dit-il, qui est déjà par lui-même mystérieux est tout au moins une preuve que

l'organisme du tuberculeux n'est pas imprégné de tuberculine, autrement l'ophtalmo-réaction serait inexplicable. Il faut que chez lui existe un anticorps spécifique de la tuberculine, lequel se combine violemment avec elle, et c'est pour cela que l'instillation d'une goutte de tuberculine dans l'œil d'un tuberculeux provoque une réaction que l'on n'obtient pas dans un œil normal. »

Marmoreck a lui aussi émis l'idée que la tuberculine ne serait pas la toxine vraie du bacille de Koch. Celle-ci serait élaborée dans l'organisme à la suite d'une injection de tuberculine. C'est la toxine vraie, provoquée par la tuberculine, qui déterminerait la réaction et l'hyperthermie. En 1903 et 1904, Marmoreck a publié un procédé de diagnostic, basé sur ces idées : Il se propose de faire apparaître une réaction thermique chez un cobaye sain, en lui injectant d'abord le produit suspect (que l'on soupçonne renfermer le bacille de Koch ou sa toxine) puis secondairement la tuberculine. Il conseille d'injecter 1/80 de goutte de tuberculine, une demi-heure après avoir injecté le produit suspect. L'injection plus tardive de tuberculine ne produirait plus la réaction. L'élévation thermique est de un à deux degrés.

Moussu en 1905 a constaté que des cultures de tuberculoseplacées dans des filtres, qui étaient introduits dans le péritoine de bovidés sains, se comportent comme des foyers tuberculeux, c'est-à-dire que les animaux réagissent à la tuberculine. Il en conclut que la réaction ne tient pas à la présence même des bacilles dans l'organisme qui réagit, mais bien à une certaine impré-

gnation par un ou plusieurs produits toxiques élaborés par le bacille de Koch. De Waele arrive chez le cobaye et le lapin à des conclusions analogues. — Trudeau, Baldwin et Kinghorn n'ont pu reproduire avec les mêmes résultats chez le lapin les expériences de Moussu et de Waele. Ils ont laissé pendant 2-3 semaines des bougies Berkefeld ou des sacs de collodion, renfermant des bacilles virulents dans le péritoine de lapins. Ceux-ci ont supporté l'injection de la tuberculine sans aucune réaction ni thermique, ni locale.

Richet a vu dans la réaction de la tubertuline un phénomène d'anaphylaxie, il a échoué, comme plus tard Lesné et Dreyfus pour en faire la démonstration. La tuberculine injectée agirait vis-à-vis d'une substance sécrétée in-vivo chez le tuberculeux, à laquelle Richet donne le nom de *toxogénine* et qui libérerait le poison vrai sous l'influence de la tuberculine.

Von Pirquet avait eu l'attention attirée sur l'anaphylaxie à la tuberculine lors de ses premiers travaux relatifs à la maladie du sérum et aux maladies à période d'incubation, surtout par le fait que les sujets anaphylactisés au sérum réagissent souvent par une réaction locale précoce (*allergie :* ἄλλος, ἔργον = réaction autre que celle qu'à provoquée la première pénétration de l'agent pathogène. Il eut alors l'idée d'appliquer la tuberculine sur la peau par scarification, et de rechercher l'apparition d'une réaction allergique. Le 8 mai 1907, il communiquait les résultats de ses expériences et créait une nouvelle méthode de tuberculino-diagnostic : la cutiréaction.

Quelques jours après Calmette décrivait l'ophtalmo-réaction. Mais Calmette voit la cause de la réaction dans la présence de lécithine dans le sérum des tuberculeux. On sait depuis les travaux de Kyes, Sachs, Calmette que le venin de cobra est incapable de produire l'hémolyse de globules rouges de certaines espèces animales : bœuf, chèvre. Mais le venin de cobra devient actif quand il est additionné de lécithine (cobra-lécithide) ou de sérum sanguin non chauffé. Le sérum chauffé n'active pas le venin de cobra, excepté le sérum qui renferme de la lécithine, comme chez certains animaux : cheval, chien, rat. Le sérum d'homme ou de bœuf sain ne renferment pas de lécithine, et par conséquent, le sérum chauffé de nouveaux-nés ou de veaux sains n'active pas le venin de cobra (Calmette). Au contraire, le sérum d'homme ou de bœuf tuberculeux, chauffé a la propriété d'activer le venin de cobra, c'est-à-dire de le rendre hémolysant pour les hématies de bœuf ou de chèvre. On peut donc supposer que le sérum d'homme ou de bœuf tuberculeux, dit Calmette, renferme de la lécithine provenant de la destruction des cadavres de bacilles tuberculeux qui en contiennent.

Rosenau et Anderson, Wahlen considèrent également les réactions à la tuberculine comme des phénomènes d'anaphylaxie.

En 1907, Fernand Arloing, après avoir observé qu'une première instillation de tuberculine dans l'œil, bien que négative, prépare une réaction très forte lors d'une deuxième ou troisième injection, attribue ce phénomène à une anaphylaxie locale.

Yamanouchi, Slatineano et Danielopolu, Küss se rangent à la théorie de l'anaphylaxie.

Par la méthode de Bordet et Gengou, Wassermann et Bruck ont mis en évidence l'existence d'antituberculine dans le sérum des bovidés et des cobayes tuberculeux. La réaction naîtrait pour eux du conflit entre la tuberculine injectée et l'antituberculine préexistant dans l'organisme malade. Wassermann et Bruck rapportent les modifications des tissus à un phénomène de cytolyse, dû à la fixation du complément, fixation consécutive à l'union de la tuberculine et de l'antituberculine. Quant à la fièvre elle s'expliquerait par la résorption des produits de la fonte cellulaire.

Le terme d'antituberculine semble avoir été mal choisi pour la substance en question. Il éveille l'idée qu'il s'agit d'une antitoxine, neutralisant dans son action la tuberculine, tandis que d'après l'exposé de Wassermann et Bruck, il résulte précisément le contraire. Cette antituberculine devrait plutôt être considérée comme un ambocepteur bactériolytique. C'est l'opinion de Wolff-Eisner, Nicolle et Abt, Sahli, que nous allons développer.

Lysine-théorie. — La tuberculine n'est pas une toxine ; mais — comme nous l'avons expliqué au chapitre : Nature chimique — une albumine provenant des bacilles tuberculeux et différente de celles de notre organisme. Comme toutes les albumines étrangères au corps, c'est une substance qui n'est pas primitivement toxique. Elle le devient secondairement en présence

d'ambocepteurs « lytiques », qui ne se trouvent que chez les tuberculeux ou les tuberculeux guéris. L'organisme sensible à la tuberculine se différencierait de l'organisme non sensible par ce fait que le premier renferme la lysine de la tuberculine, le dernier ne la contenant pas ou seulement en très faible quantité. La tuberculinolysine se développerait au cours de l'infection tuberculeuse comme anticorps de la tuberculine résorbée des foyers malades. La réaction tuberculinique résulterait de la dissolution, de la destruction de la tuberculine par cette tuberculinolysine.

(Eber a également admis depuis quelques années que l'organisme tuberculeux a la propriété de faire naître de la tuberculine non virulente une matière virulente, fébricitante, qu'il appelle : la *tuberculinopyrine*).

Expériences tendant à prouver que les tuberculines agissent comme substances anaphylactisantes.

En somme les dernières hypothèses que nous venons d'exposer expliquent la réaction tuberculinique comme un phénomène anaphylactique. Nous allons d'abord étudier en quelques lignes en quoi consiste une réaction anaphylactique, nous citerons ensuite une série d'expériences qui nous permettront de rapprocher la réaction tuberculinique de ce phénomène.

Le terme anaphylaxie a été, comme on sait, créé par Ch. Richet en 1902, à l'occasion des recherches faites avec Portier sur l'actino-congestine. Il se rapporte à l'état de vulnérabilité que peut acquérir l'organisme

pour une deuxième inoculation de substances qui lors d'une première injection sont pour lui indifférentes ou peu toxiques. L'expérience fondamentale de Ch. Richet est la suivante : Si, après avoir injecté à un chien une dose déterminée d'actino-toxine, dose non mortelle, on lui fait, trois semaines après, alors qu'il est revenu à une santé parfaite, une deuxième injection moindre que la précédente la mort de l'animal survient rapidement. L'organisme, loin d'avoir été mithridatisé par la substance toxique, a au contraire été rendu plus sensible et Richet en conclut que le poison étudié possédait une propriété spéciale, qu'il a nommé anaphylactique (de ανα-φυλασσειν contre-protéger).

Fait très intéressant étudié encore par le même auteur : l'anaphylaxie ne s'établit qu'après un temps déterminé, après une véritable période d'incubation. Et ceci montre bien qu'il ne s'agit pas d'une simple accumulation du poison dans l'organisme, puisque les réactions toxiques n'apparaissent pas pour les réinoculations de doses non mortelles qui suivent de quelques jours seulement la première injection. Il y a au contraire transformation et élaboration du poison dans l'organisme avec vraisemblablement constitution d'une substance nouvelle, non toxique par elle-même, mais susceptible de le devenir, ou susceptible de rendre très toxique une nouvelle dose de poison. C'est ce que Richet appelle une *toxogénine*.

Et en effet, on a démontré plus tard que si on injecte le sérum d'un animal anaphylactisé à un animal neuf celui-ci présente immédiatement de l'anaphylaxie dans

les mêmes conditions que s'il avait reçu trois semaines auparavant une injection anaphylactisante.

L'étude de certaines réactions à la tuberculine va nous permettre d'établir un rapprochement entre elles et les phénomènes anaphylactiques. Nous passerons en revue d'abord : 1° les *observations faites à la suite d'une seule injection ;* 2° *les observations faites à la suite d'injections répétées de tuberculine ;* 3° *enfin les expériences tendant à prouver la possibilité de transmettre avec le sérum la propriété de réagir à la tuberculine.*

1° **Observations faites à la suite d'une injection unique de tuberculine** (ou 1re injection).

a) *Organismes sains.*

Depuis les premières communications de Koch, il est bien connu que la tuberculine injectée sous la peau à haute dose (quelques grammes, suivant la taille de l'animal) provoque la mort de celui-ci avec des phénomènes d'asphyxie et de paralysie cardiaque. Nous ne reviendrons pas sur ces faits, nous nous occuperons seulement des phénomènes observés à la suite d'injection de doses minimes de tuberculine.

A dose minime (milligramme), la tuberculine injectée sous la peau, ou même dans les veines, ne provoque ni troubles généraux, ni troubles locaux chez tous les animaux sains.

L'animal est plus sensible à la tuberculine, quand on injecte directement cette dernière dans le cerveau.

L'espèce humaine est plus sensible à la tuberculine

que l'animal. Mais l'extraordinaire fréquence de la tuberculose latente chez l'adulte rend cette conclusion douteuse. Ce n'est que chez les enfants *apparemment* sains qu'on peut espérer trouver des sujets indemnes de tuberculose. Dans ce cas, l'épreuve diagnostique à la tuberculine (injection de deux dizièmes de milligrammes, cuti réaction) est souvent négative, ce qui montre que l'espèce humaine n'est pas sensible à une petite dose de tuberculine.

b) *Organismes tuberculeux.*

Chez l'animal tuberculeux une première injection d'une dose minime de tuberculine fait apparaître une réaction générale ou locale, parfois même provoque la mort de l'animal. Cette sensibilité n'apparaîtrait pas immédiatement après l'inoculation du bacille de Koch. Un intervalle de 6-14 jours serait nécessaire pour que cet état d'hypersensibilité soit appréciable.

Il est démontré depuis Koch, que l'homme tuberculeux réagit à l'injection d'une dose minime (milligramme) de tuberculine.

2° Observations faites à la suite d'injections répétées de tuberculines.

a) *Chez les individus sains.*

Calmette a préparé des bovidés neufs et sains en leur faisant plusieurs injections dans les veines, à 6-10 jours d'intervalle, de deux ou trois grosses doses de tuberculine. Il a constaté que ces animaux réagissaient à la deuxième ou à la troisième injection de tuberculine, jamais à la première, comme s'ils étaient tuberculeux.

Slatineano et Danielopolu ont constaté qu'un animal préalablement inoculé avec la tuberculine brute de Koch, réagit à une injection ultérieure de tuberculine ou de bacille tuberculeux. Cette sensibilisation n'apparaît que le 5e jour.

Marie et Triffeneau inoculent sous la peau 10 centigrammes de tuberculine à un lapin neuf. Dix-sept jours plus tard, une nouvelle inoculation sous-cutanée ne donne rien, tandis que l'inoculation intracérébrale (5 milligrammes) détermine la mort en une heure.

Calmette, Breton, et Petit injectent de la tuberculine dans les veines d'un lapin, puis 16 heures après recherchent l'ophtalmo-réaction. Quand l'inoculation intraveineuse de tuberculine est minime (2 milligrammes à 1 centigramme), l'oculo-réaction est légère, mais néanmoins positive. Quarante-huit heures après l'oculo-réaction recherchée sur l'autre œil est tantôt négative, tantôt positive, mais retardée. Le troisième jour, l'oculo-réaction répétée est négative.

Il semble donc d'après ces expériences que les animaux sains sont sensibilisés par une première injection de tuberculine.

Chez l'homme sain, les expériences sont peut-être moins concluantes à cause de la fréquence de la tuberculose chez l'adulte. Nous en signalerons néanmoins quelques-unes qui nous paraissent très démonstratives.

En 1907, Fernand Arloing a observé qu'une première installation oculaire bien que négative, prépare une réaction très forte lors d'une deuxième ou seulement d'une troisième épreuve.

Danielopolu 1909. — « Il est démontré que si après une première instillation de tuberculine on en pratique une deuxième, sur la conjonctive du même œil, la réaction qui suit cette dernière instillation est beaucoup plus forte que celle provoquée par la première. Il est connu aussi que même si après la première instillation la conjonctive n'a présenté aucune réaction, celle-ci apparaît nettement si on instille de nouveau le même œil avec une solution de tuberculine. Les auteurs sont d'accord sur ce point, mais on discute encore si, la première instillation de tuberculine (à réaction négative) est capable de sensibiliser la conjonctive d'un sujet indemne de tuberculose. La plupart des auteurs croient que cette sensibilisation ne peut être obtenue que chez un individu tuberculeux et qu'un sujet non infesté ne réagirait nullement à la deuxième instillation pratiquée dans le même œil. J'ai expérimenté sur 110 sujets. Aucun des malades n'a présenté la moindre réaction conjonctivale à la première instillation (1/400 et 1/600). J'ai obtenu une réaction (cent pour cent des cas) dans la majorité des cas à la deuxième instillation, chez de rares sujets à la troisième instillation. Il est nécessaire qu'un intervalle de trois jours se soit écoulé après la première instillation pour que cette sensibilisation locale se produise. Comme on ne peut supposer que sur 110 malades il ne s'en trouvât aucun qui fut indemne de tuberculose, j'estime qu'on peut conclure de ces recherches que la sensibilisation conjonctivale peut être obtenue tant chez le tuberculeux que chez le sujet sain. »

A peu près à la même époque Ciuca apporte une

preuve de plus que la tuberculine peut provoquer un état anaphylactique local, même chez l'individu indemne de tuberculose.

3° Expériences tendant à prouver la possibilité de transmettre avec le sérum la propriété de réagir à la tuberculine.

Yamanouchi et Bauer ont enfin démontré la possibilité de transmettre avec le sérum la propriété de réagir à la tuberculine. De jeunes lapins sains à qui on injecte du sang de tuberculeux réagissent 24 heures plus tard à l'injection de tuberculine.

D'après ces expériences la tuberculine semble donc pouvoir être considérée comme une substance anaphylactisante. L'organisme sain peut acquérir un état de vulnérabilité spéciale pour une deuxième inoculation de tuberculine, qui lors d'une première injection est pour lui indifférente ou peu toxique. La réaction tuberculinique ne se produit qu'après une véritable période d'incubation. Enfin la possibilité de la transmission de l'hypersensibilité à la tuberculine correspond aussi parfaitement aux observations analogues de Nicolle et Abt, Gay et Sonthard, et d'Otto qu'on peut transporter passivement sur des animaux l'hypersensibilité vis-à-vis d'un sérum de nature étrangère au moyen de sérum d'animaux traités auparavant.

La réaction tuberculinique est-elle spécifique ?

Après avoir cherché à expliquer la nature de la réaction

tuberculinique il nous reste à envisager une autre question. Cette réaction est-elle bien spécifique ? Ne pourrait-on pas admettre au contraire, comme l'a écrit Fernand Arloing en 1908 que la réaction tuberculinique se produit seulement chez des individus en état « *d'intoxinisation* », c'est-à-dire dont l'organisme est imprégné et sensibilisé par une toxine quelconque à condition qu'elle jouisse de propriétés vasodilatatrices ? C'est là une grosse question que nous ne ferons que soulever. Nous nous contenterons de donner les raisons qui pourraient parler en faveur de la non spécificité de cette réaction.

1° Expérience chez l'animal non tuberculeux. — Déjà Klein, en 1893, avait remarqué que des lapins porteurs d'un érysipèle de l'oreille faisaient une réaction locale et générale avec 5 milligrammes de tuberculine.

Feistmantel en 1904 obtient une réaction positive chez le cobaye injecté par le streptothrix farcinia avec 4 milligrammes de tuberculine.

Fernand Arloing, en 1908, intoxique des lapins sains avec des toxines diphtérique, éberthienne, staphyloccocique, tétanique, puis il pratique l'oculo-réaction à la tuberculine qui est très marquée surtout pour les lapins imprégnés de toxine dypthérique ou éberthienne. Deux chevaux imprégnés de toxine diphtérique (chevaux en cours d'immunisation) présentent tous les deux une oculo-réaction positive à la tuberculine. Sur deux chevaux recevant de la toxine tétanique,

il trouve également des réactions conjonctivales à la tuberculine positive, mais moins marquées.

Calmette et Guérin ont obtenu le même résultat, mais seulement pour l'infection éberthienne expérimentale.

On peut donc conclure que si l'animal sain ne présente pas d'hypersensibilité naturelle à la tuberculine, l'animal atteint d'une maladie voisine de la tuberculose ou d'une autre maladie infectieuse peut de ce fait se trouver en état d'hypersensibilité à la tuberculine.

2° **Expériences chez l'homme non tuberculeux.** — Sakorraphos reprenant les expériences de Fernand Arloing donne les résultats suivants : ophalmo-réaction positive chez un typhique ; ophtalmo-réaction positive chez trois lépreux sur quatre.

Klein, dès 1893, avait observé la réaction à la tuberculine positive chez des érysipèlateux. Paisseau et Tixier ont observé le même fait chez les typhiques.

Bezancon et H. de Serbonnes (1909), ont observé une sous-cutiréaction positive et très intense chez un pneumonique à l'autopsie duquel l'examen le plus minutieux ne permit pas de déceler macroscopiquement le moindre foyer tuberculeux. Baur (1908), dans l'ictère lithiasique catarrhal constate l'ophtalmo-réaction positive dans 5 cas sur 6. En cas de conjonctivite banale, l'oculo-réaction est très intense (de Lapersonne). Carnot (1909), dans un cas d'érythème noueux pratique deux cuti-réactions simultanées : l'une aux régions atteintes de noures, l'autre en une région

indemne ; la première est positive, la seconde négative. Babes signale que l'ophtalmo-réaction est positive chez les lépreux. Fernand Arloing et Debombourg ont observé une oculo-réaction positive chez des syphilitiques, avec séro-diagnostic tuberculeux négatif. Cette réaction se manifestait non à la période de chancre, mais à la période secondaire, la réaction était irrégulièrement positive à la période tertiaire. Nicolas, Favre et Charlet (1910), ont signalé la réaction à la tuberculine positive chez les syphilitiques. Notre camarade d'école, le docteur Boujean, a trouvé la réaction de Beauer-Stern positive dans un os de lupus (Thèse Lyon, décembre 1910).

Inversement, on a pu faire réagir des enfants tuberculeux à une cuti-réaction avec les toxines diphtérique ou tétanique : Entz, Gluntz.

On a vu combien sont nombreuses les hypothèses émises sur la nature de la réaction tuberculinique. Les plus récents considèrent cette réaction comme un phénomène anaphylactique. Nous avons cité des expériences pouvant les rendre soutenable. Mais pour faciliter l'exposé de ces théories nous avons laissé dans l'ombre certains faits d'une haute importance, puisque c'est pour eux qu'est basée la cure tuberculinique, et qu'on ne peut expliquer par l'anaplaxie. On sait, en effet, que les substances anaphylactisantes ne vaccinent pas, au contraire. Comment alors expliquer le mécanisme de la guérison par les tuberculines ! comment expliquer que chez des organismes tuberculeux humains ou animaux des injections de doses progressivement croissantes de tuberculines amènent l'ac-

coutumance croissante et l'insensibilité ! Nous verrons dans le chapitre suivant comment le professeur Sahli comprend le mode d'action thérapeutique des tuberculines, en prenant comme point de départ la lysine-théorie.

CHAPITRE XI

LES PHÉNOMÈNES NATURELS DE L'IMMUNITÉ DE LA TUBERCULOSE. TRAITEMENT PAR LA TUBERCULINE ET LA LYSINE-THÉORIE.

Phénomènes naturels de l'immunité de la tuberculose.

L'observation fondamentale du phénomène de l'immunité dans la tuberculose est l'observation fondamentale de Koch. Lorsqu'on essaye de réinoculer de cobayes tuberculeux, le résultat obtenu est le plus souvent négatif. Il se développe une ulcération superficielle qui guérit rapidement, sans que les ganglions voisins soient lésés — ces expériences ont été reprises récemment par M. Fernand Arloing. Il a également constaté que la non réinoculation était le cas le plus général Il s'est donc formé sous l'influence de la première infection une immunité locale, conditionnée par l'hypersensibilité, attendu que lors de la deuxième infection des phénomènes inflammatoires et nécrotiques surviennent rapidement au lieu d'injection, tandis que lors de la première inoculation ces changements

locaux ne se produisent qu'au bout de quatorze jours. D'après la théorie de Wolff-Eisner on peut considérer cette hypersensibilité comme une action de la lysine, qui s'est développée au cours de la maladie chez ces animaux.

Römer, Einger, Laddsteiner, Hamburger arrivent aux mêmes conclusions. L'infection ne peut se produire ; elle est repoussée grâce aux facteurs naturels de guérison par réaction violente de l'organisme.

Et ils admettent que l'existence de l'hypersensibilité à la tuberculine signifie vraisemblablement un certain degré d'immunité de l'individu vis-à-vis de la tuberculose.

Très intéressantes aussi sont les expériences de Bail. Il a démontré que si chez des cobayes tuberculeux on essaye une réinfection par injections intrapéritonéales de grandes quantités de bacilles tuberculeux, l'animal meurt en quelques heures, tandis que des animaux normaux traités de la même façon ne réagissent qu'après 24 heures. A cette expérience correspond le fait très connu que des cobayes tuberculeux sont tués par de petites doses de tuberculine, qui sont indifférentes pour des animaux sains. Les animaux malades sont devenus hypersensibles, les bacilles tuberculeux et la tuberculine sont transformés en un poison dangereux par la lysine, qui s'est développée au cours de la maladie. Tandis que dans l'expérience de Koch décrite plus haut, l'hypersensibilité agit comme moyen de défense, ici elle devient fatale. Et on peut s'expliquer pourquoi. Si de faibles quantités de bacilles tuberculeux sont employés pour la réinfection, ils sont modi-

fiés, détruits, il y a mise en liberté de toxines secondaires (tuberculine modifiée) et il en résulte des phénomènes d'irritation. La réinoculation n'est plus possible, par suite de l'action de défense de ces processus de réaction et peut-être aussi par ce que la lysine modifie, détruit non seulement la tuberculine, mais encore les bacilles tuberculeux, elle les affaiblit et les tue. Si au contraire de grandes quantités de bacilles tuberculeux ou une quantité de tuberline inoffensive pour l'animal sain sont injectées à des cobayes déjà tuberculeux, la quantité de virus mis en liberté par l'action de la lysine suffit pour tuer ces animaux. Et c'est pourquoi Wolff-Eisner dit avec juste raison. « *Toute défense reposant sur l'hypersensibilité est une arme à double tranchant qui peut devenir dangereuse pour le corps lui-même* ». Ce fait illustre très bien l'arme à deux tranchants des réactions thérapeutiques de la tuberculine chez l'homme, mise en évidence dans la partie pratique.

Le traitement par la tuberculine et lysyne-théorie (Sahli).

Nous avons vu que la tuberculine injectée est transformée par la lysine en un poison secondaire, qui déchaîne à son tour les réactions salutaires et protège ainsi l'organisme. Mais il ne suffit pas de provoquer la réaction d'hypersensibilité pour que la guérison se produise, il faut de plus que ces réactions soient rendues inoffensives. Et on admet alors qu'il se passe dans l'organisme des processus antitoxiques. Ceux-ci n'ont

pas besoin d'être de nature spécifique. L'expression de processus antitoxique doit être comprise dans le sens le plus large du mot, c'est-à-dire de mise en liberté des substances fixant la tuberculine modifiée, la détruisant ou la désorganisant. Cette destruction peut s'opérer au cours des réactions inflammatoires des tissus. Mais il n'y a rien qui nous empêche de croire que ces antitoxines peuvent se présenter comme de véritables anticorps de la tuberculine « modifiée », de contre poisons de cette tuberculine. Le fait que l'on arrive à produire, dans la tuberculose pulmonaire, par une immunisation progressive de la tuberculine, de l'insensibilité prononcée contre la tuberculine peut être interprété comme une preuve de probabilité de l'existence d'antitoxines de la tuberculine « modifiée ».

On peut donc concevoir l'action de la tuberculine de le façon suivante : L'action de la lysine augmente progressivement sous l'influence de doses progressives de tuberculine. Grâce au poison qui résulte de l'union tuberculine + lysine sont mises en jeu les actions de défense de l'organisme dans les foyers tuberculeux et la bactériolyse. Mais en même temps les antitoxines augmentent et dans une proportion plus élevée que la lysine, de telle sorte que les phénomènes réactionnels, qui devraient se manifester plus intenses par suite de l'action de la lysine, peuvent ne pas se produire par suite des élévations progressives des doses de tuberculine. L'insensibilité à la tuberculine chez les tuberculeux traités à la tuberculine n'est donc pas une insensibilité réelle ; l'hypersensibilité est masquée par l'action des anticorps de la tuberculine modifiée.

Nous faisons remarquer en terminant ce chapitre que M. Louis Dor a déjà émis dans un de ses articles publié dans la Clinique ophtalmologique, une hypothèse à peu près analogue sur le mode d'action curative des tuberculines. « Il existe chez le tuberculeux un anticorps spécifique de la tuberculine, lequel se combine violemment avec elle, et c'est pour cela que l'instillation d'une goutte de tuberculine dans l'œil d'un tuberculeux provoque une réaction que l'on n'obtient pas dans un œil normal. Jusque-là l'hypothèse est peu risquée. Mais il s'agit de continuer. Or, j'ai dit que l'ophtalmoréaction disparaissait lorsqu'on imprégnait l'organisme de tuberculine et je crois que c'est la disparition de cette réaction qui permet à l'organisme de guérir. Je m'inspire des expériences que j'ai faites autrefois sur la cytolyse du cancer. Lorsqu'on injecte sous la peau d'un animal une émulsion de cellules cancéreuses, cet animal voit apparaître dans son sérum des substances cytolytiques spécifiques qui détruisent les cellules cancéreuses avec élection ; mais bientôt apparaît un nouvel anticorps qui est l'antagoniste de la substance cytolytique spécifique et à partir de ce moment les cellules cancéreuses ne sont plus attaquées. Si l'on applique cette notion à la tuberculose, on peut supposer que toute tuberculose fait naître dans le sérum de celui qui en est porteur un anticorps spécifiquement tuberculinolytique, et pendant cette période l'injection de tuberculine provoque une réaction intense ; mais si l'on persiste à injecter beaucoup de tuberculine il se développe alors une nouvelle substance qui est antagoniste de l'antituberculine et à ce moment

toute lutte disparaît. C'est le repos qui succède à la guerre de guérillas, l'organisme ne lutte plus contre chaque imprégnation nouvelle de tuberculine par une réaction locale et générale spécifique, il lutte par d'autres moyens qui lui servent à se débarrasser des corps étrangers en général.

CONCLUSIONS

I. — La tuberculinothérapie remonte à la découverte de la lymphe primitive de Koch (1890).

II. — Les accidents qui marquèrent les premières tentatives de traitement, dûs à une connaissance imparfaite du remède : posologie, indications, contre-indications, ont malheureusement influencé en France tout au moins l'emploi de la tuberculinothérapie.

III. — La préparation des tuberculines a subi une évolution tendant à éliminer les substances auxquelles on attribuait une partie des réactions défavorables, observées chez les tuberculeux, à la suite des injections de lymphe de Koch. D'ou tuberculines épurées et modifiées diverses.

IV. — Actuellement il est acquis que la cure tuberculinique peut être instituée sans danger chez les tuberculeux sous réserve d'observer comme pour toute médication : 1° Posologie : dose initiale jamais supérieure à 1 dixième de milligramme ; 2° Indications : tuberculoses au début, tuberculoses fibreuses et fibro-caséeuses à tendance fibreuse ; et contre-indications : tuberculoses nettement évolutives et congestives ; 3° Surveillance du malade : absence de réactions.

V. — Maniées avec prudence et réservées aux malades qui en sont justiciables, les tuberculines constituent une arme précieuse dont le médecin aurait tort de se priver.

VI. — Leur mode d'action thérapeutique est multiple et complexe. Elles agissent sur les foyers de la maladie en déterminant des phénomènes d'ordre congestif. Elles agissent encore en excitant les processus de défense générale de l'organisme : leucocytose, modifications de la figure du sang et du pouvoir agglutinant.

VII. — Si ces résultats pratiques restent acquis, de nombreuses questions restent encore obscures surtout en ce qui concerne la nature de leur principe actif et curateur. Nous avons exposé les principales hypothèses émises à ce sujet.

Vu :

Le Président de la Thèse,

A. PIC

Vu :

Le Doyen,

L. HUGOUNENQ

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 6 Décembre 1910,

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

P. JOUBIN

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION. 7

Première partie. — Clinique

CHAPITRE PREMIER

TRAVAUX ANTÉRIEURS A LA PUBLICATION DE LA LYMPHE DE KOCH. 15

CHAPITRE II

PREMIÈRE TUBERCULINE DE KOCH OU T. A. K. 17
Nature et mode de préparation 19
Points les plus saillants de la première communication de Koch 20
Mode d'action. 22
Doses thérapeutiques. 23
Valeur thérapeutique. 23
Accidents : *a*) en rapport avec la congestion pulmonaire péri-tuberculeuse. 27
b) dus à l'action tonique générale de la tuberculine. 27
c) résultant de la diffusion du bacille dans l'organisme. 28

CHAPITRE III

DEUXIÈME TUBERCULINE DE KOCH T. R. 33
Considérations qui ont amené Koch à créer une nouvelle tuberculine. 33
Mode de préparation : T. A., T. O et T. R. 34

Valeur thérapeutique de T. R. 37
Résultats obtenus :
Chez l'animal. 38
Chez l'homme { opinions défavorables. 39
opinions favorables. 39
Causes de la diversité des actions :
Impureté des premières préparations. 40
Marche du traitement { dose initiale. 43
progression des doses. 44
dose maxima. 47

CHAPITRE IV

TUBERCULINES DIVERSES ET ÉPURÉES. 49
A.) *Préparées avec des bacilles humains* 50
1° Tuberculines à toxines exo-bacillaires { Denys. . . 50
Jacobs. . . 53
S. Arloing. . 54
Haentjens. . 56
2° Tuberculines à toxines endo-bacillaires, B. E. de Koch. 57
3° Tuberculines à toxines exo-endobacillaires, Béraneck . . 57
4° Tuberculines modifiées et épurées :
Hunter et Cheyne. 60
Tuberculocidine de Klebs. . . . 62
Tuberculine de Weyl. 64
Tuberculine de Vesely. 64
Oxytuberculine de Hirschfelder. . . 65
Tuberculine de Buchner et Hahn. . 66
Tuberculol de Landman. 66
Tuberculine de Maréchal. 66
Autotuberculines Rothschild. . . . 66
Tuberculine de l'Institut Pasteur. . 67
Tuberculine Calmette. 67
Tuberculine sensibilisée. 67
5° Tuberculine préparée avec des bacilles humains associés à d'autres parasites. 68
B.) *Tuberculines préparées avec des bacilles bovins* 69
Tuberculines et vaccins de Carl Spengler. 69
Immun Körper de C. Spengler. 74
C.) *Tuberculines préparées avec des bacilles pisciaire et aviaire :*
Roux, Ramont et Ravaut. 76
J. Courmont et Dor. 76

D.) *Extraits préparés en vue de produire l'immunité chez des animaux fournisseurs de sérum antituberculineux.* . . 77
Dosage des tuberculines. 78

CHAPITRE V

DE L'UTILISATION ACTUELLE DES TUBERCULINES EN CLINIQUE. . . 79
Principe fondamental de la méthode et étude des réactions :
Au lieu d'injection. 81
Générales. 81
De foyer. 84
Règles à observer. 86
Dose initiale. 87
Progression des doses. 87
Dose maxima et dose optima. 90
Technique des injections. Autres voies d'absorption. . . . 91
Fréquence des injections. 92
Conduite à tenir au cas où des réactions se produisent. . . 94
Durée du traitement. 95
Traitement concomitant. 97

CHATITRE VI

INDICATIONS CLINIQUES. 99
Indications. 99
Contre-indications. 102
Causes pouvant augmenter la sensibilité du malade à la tuberculine 104

CHAPITRE VII

RÉSULTATS OBTENUS AU MOYEN DE LA TUBERCULINOTHÉRAPIE. . . 105
Impossibilité de prouver l'action curative par les statistiques. 107
Analyse raisonnée et interprétative des observations cliniques. 108

CHAPITRE VIII

MODE D'ACTION DES TUBERCULINES. 112
1° *Action locale.* — De l'utilité des réactions de foyer. Discussion. 112
2° *Action générale.* — Critérium biologique pour l'efficacité des tuberculines 119
a) Leucocytose 119

b) Modifications de l'indice opsonique. 121
c) Réaction du venin de cobra. . . . 124
d) Pouvoir agglutinant. 124
e) Question de l'antituberculine. . . 125

Deuxième partie. — Considérations théoriques

CHAPITRE IX

DE LA NATURE CHIMIQUE DE LA TUBERCULINE. 128
1re hypothèse. — Les tuberculines sont des toxines 128
2e hypothèse. — Les tuberculines = albumine provenant des bacilles tuberculeux. 129

CHAPITRE X

NATURE DE LA RÉACTION TUBERCULINIQUE. 133
Théorie de l'addition. 133
Differenz-theorie 134
Théorie d'Hertwig, basée sur les lois de la chimiotaxie . . 134
Théories expliquant la réaction comme un phénomène anaphylactique 135
Expériences en faveur de l'anaphylaxie. 140
La réaction tuberculinique est-elle spécifique ?. 142

CHAPITRE XI

Phénomènes naturels de l'immunité de la tuberculose. . . . 151
Traitement par la tuberculine et Lysine théorie. 153
CONCLUSIONS 159

BIBLIOGRAPHIE

Il nous est impossible de donner toute la bibliographie de l'emploi des tuberculines comme agents thérapeutiques. Nous renvoyons à celle publiée en 1908 par Löwenstein dans le « Handbuch der Immunitäts forchûng » qui contient 1202 numéros.

S. Arloing. — Des troubles déterminés chez des sujets tuberculeux par des inoculations de bacilles de Koch en émulsion et par des injections de tuberculine. Journal de Physio. et Path. Gén. 1903, p. 677.

Du même. — Le Présent et l'Avenir de la Prophylaxie et de la Guérison de la Tuberculose. Conférence faite le 26 février 1910 sous les auspices de la Revue scientifique et de la Revue politique et littéraire.

S. Arloing, Rodet et J. Courmont. — Etude expérimentale de la tuberculine. Province médicale 1898.

S. Arloing et Bancel. — Comparaison de la tuberculine avec l'agent producteur de l'intoxication tuberculeuse chez le malade. Journal de Physio. et Path. Gén. 1904, p. 497.

S. Arloing et Dumarest. — Contribution à l'étude du traitement spécifique de la tuberculose par les agents d'immunisation passive et active (sérums antituberculeux et tuberculines). Revue de la tuberculose 1909, p. 185.

Des mêmes. — Sur les indications et le mode d'emploi des tuberculines en thérapeutique. Revue de la tuberculose 1909, p. 329.

Fernand Arloing. — Etude graphique de la toxicité des émulsions de bacilles de Koch et de la tuberculine chez des sujets tuberculeux. Soc. de Biol. décembre 1903.

Du même. — Sur la réaction cutanée à la tub. : Société méd. des Hôpitaux de Lyon, 18 juin 1907. Soc. Biol. 22 juin 1907. Soc. Biol. 27 juillet 1907.

Du même. — L'ophtalmo-réaction à la tub. Ses modalités. Phénomènes concomitants. Province médicale, 12 octobre 1907.

Du même. — Discussion sur l'ophtalmo-réaction à la tub. Soc. méd. des Hôpitaux de Lyon, 12 nov. 1907.

Du même. — Sur le mécanisme de l'oculo-réaction à la tub. L'oculo-réaction est-elle spécifique ? Soc. de Biol., 25 janvier 1908.

Du même. — Nouvelles considérations sur le mécanisme et la valeur de l'oculo-réaction à la tub. Soc. de Biol., 2 mai 1908.
Soc. méd. des Hôpitaux de Lyon, juin 1908.

Du même. — Ophtalmo-réaction à la tub. dans quelques cas de syphilis. Lyon médical 1908, p. 97.

Du même. — L'oculo-réaction à la tub. n'est pas spécifique. Lyon médical 1909, p. 578.

Du même. — Sur la tuberculinothérapie et la sérothérapie antituberculineuse. XI[e] Congrès de médecine française de Paris, 1910.

Fernand Arloing et Dufourt. — Réinoculation de la tub. au cobaye. Modifications qui troublent le résultat des expériences. Soc. de Biol. 1910.

Fernand Arloing et Maurice Genty. — Sur quelques particularités hématologiques dans la tub. pulmonaire (étude de la figure du sang d'Arneth). Volume jubilaire du prof. J. Teissier, décembre 1909, Journal de Physio. et Path. Gén., t. XII, n° 21, mars 1910. Soc. méd. des Hôpitaux de Lyon, 8 mars 1910.

Arneth. — Zeitschrift f. Tuberk. 1905.

Aufrecht (de Magdebourg). — Emploi de la tub. dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Berlin. Klin. Woch., n° 10, 7 mars 1910, p. 427.

Aubert. — La tuberculine de Béraneck et ses méthodes d'application. Lyon médical 1909, p. 1111.

Baldwin. — Studies in immunitz to tuberculosis. Hypersusceptibility or anaphylaxis. The journal of med. Research, t. XXII, avril 1910.

Bauer. — Le problème de la vaccination contre la tuberculose. Association française pour l'avancement des sciences. Lille, 2 août 1909.

Baur. — Revue de la tuberculose, 3 juin 1908.

Béraneck. — Sur les tuberculines. — Compte rendu de l'Académie des Sciences, 23 nov. 1903.

Du même. — Une nouvelle tub. Rev. méd. de la Suisse romande, 20 octobre 1909.

Du même. — Congrès international de la tuberculose. Paris 1909.

Bergeron. — Tuberculines et vaccins de C. Spengler. Presse médicale 1907, n° 99.

Bezançon. — Précis de microbiologie. Nov. 1910.

Bezançon et Philibert. — Revue critique des moyens de diagnostic pratique de la tub. Journal méd. français, 7 janvier 1910.

Des mêmes. — L'hypersensibilité à la tuberculine ancienne de Koch. Congrès de Toulouse 1910,

Cailliau. — Tuberculose et tuberculines. Gazette des Hôpitaux, août 1909, p. 1195.

Calmette. — Influence de la phagocytose in-vivo du bacille tuberculeux Soc. de Biol. 1907, p. 324.

Du même — Le problème de la vaccination contre la tuberculose. Association française pour l'avancement des sciences. Lille, 2 août 1909.

Calmette et Breton. — Sur les effets de la tuberculine absorbée par le tube digestif chez les animaux sains ou tuberculeux. Semaine médicale, 1906, p. 103 et C. R. Acad. Sc. CXLII.

Des mêmes. — Sur l'absorption de la tuberculine par le rectum. Soc. de Biol., 8 février 1908.

Calmette et Guérin. — Sur la valeur spécifique de l'ophtalmo-diagnostic par la tuberculine. Soc. de Biol. 1908, p. 889.

Calmette, Massol et Breton. — Sur les propriétés lécithinophiles du bacille tuberculeux et de la tub. Acad. Sc., 30 mars 1908.

J. Camus et Pagniez. — A propos d'une sensibilisatrice dans le sérum de tuberculeux. Soc. de Biol., 6 juin 1906.

Cevey. — Les tuberculines. Lausanne 1909.

Citron. — Critique et expérimentation pour le traitement par la tub. Wien. Klin. Woch., 13 décembre 1909, p. 2264.

Du même. — Société de méd., Berlin, 10 N. 1909.

Du même. — Wien. Klin. Woch. 1909, n° 51.

Ciuca. — Le réveil de l'oculo-réaction après une injection de tub. qui ne provoque pas de réaction générale. Soc. de Biol., 2 décembre 1909.

Clarke et Sutherland. — Lancet 1907.

J. Courmont et Lesieur. — Contribution à l'étude de l'immunité antituberculeuse. Réinoculation négative. Soc. de Biol. 1908, p. 882.

Czaska. — Wien. Klin. Woch. 1908, n° 26.

Daels. — Med. Klin. Woch. 1908.

Danielopolu. — Le passage de la tuberculine à travers la membrane du sac de collodion. Soc. Biol. Janvier 1909.

Du même.— Sur la sensibilisation de la conjonctivite aux injections. répétées de tub. Soc. Biol. Novembre 1909.

Denys (de Louvain). — Le bouillon filtré du bacille de la tuberculose humaine. O. Doin, éditeur. Paris, 1905.

L. Dor. — Les tuberculines T R, B E, T B. K. Leur action curative. puissante sur les tuberculoses, les tuberculides et les tuberculies oculaires. La clinique ophtalmologique 1908.

Durodié. — Le traitement de la tuberculose par la tub. T J. Soc. de méd. et de chir. de Bordeaux. Mai 1909.

Eber. — Zeitschrift f. Tiermedizin, 1895. Bd. 21.

Einger et Landsteiner. — Comptes rendus de la session de la Kais. Acad. der Wissenschaften. Wien. 1906.

G. Etienne, Rémy et Boulanger. — Action de la tub. sur la leucocytose absolue chez les tuberculeux âgés. Soc. Biol. 1909, p. 268.

Du même. — Action de la tub. sur les polynucléaires chez les Tuberculeux âgés. Soc. Biol. 1909, p. 270.

Du même. — Action de la tub. sur les mononucléaires chez les tub. âgés. Soc. de Biol. 1909, p. 673 et Gazette des Hôpitaux 1909, p. 490.

Elseasser. — Traitement de la tuberculose par la tuberculine nouvelle ; avenir de la lutte contre la tuberculose. Journal de Physio. et Path. gén., 1909, p. 1209.

Ch. L. Fallot. — Le problème actuel de la tuberculose dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Thèse Paris, nov. 1910.

E. Fuld. — Le dosage de la tuberculine. Berlin. Klin. Woch., n° 40., p. 1836, octobre 1909.

Friedmann. — Zur Kombinierten Arsen-Tuberkulinbehandlung. Munch. med. Woch. 13 avril 1909, p. 762.

Gaullieur - L'Hardy.— Les indications de la tuberculine dans la Phytisiothérapie. Gaz. des Hôpitaux. 1909, p. 598.

Gazette des Hôpitaux, 1908, p. 1421. — Congrès international de la tuberculose de Washington, 1908.

Guinard. — Traitement des adénites tuberculeuses par la tuberculine. Bulletin mensuel de la Soc. d'Etud. scien. sur la tuberculose, 11 juillet 1907, n° 7 et 185.

Du même. — Revue d'hygiène et de police sanitaire, septembre 1909, p. 903 et Revue de la tuberculose, VIII° conférence de l'Association internationale contre la tuberculose à Stockholm du 7-10 juillet 1909.

Du même. — VIII° conférence internationale contre la tuberculose à Stockholm, 1909. De l'usage fait en France des tuberculines et des sérums dans le diagnostic et le traitement de la tuberculose.

Du même. — Extrait des Comptes rendus du X° Congrès français de médecine. Genève 2-5 septembre 1908.

Du même. — Quelques considérations générales sur l'emploi de la tub. et des sérums dans la thérapeutique de la tuberculose. Revue de la tuberculose, T. IV.

Gouraud. — Consultations médicales 1910.

Du même. — Mode d'action de la tub. Congrès de Paris, 1910.

Gouraud et Krantz. — Valeur thérapeutique des tuberculines. Revue de la tuberculose, 1909.

H. Hamant. — Quelques réflexions sur 14 cas de tuberculose pulmonaire soumis à la tuberculinothérapie jointe au régime sanatorial Le concours médical 1910, p. 712.

Hamburger. — Uber tuberkulose immunität. Beitrag zur Klinik der Tuberk. Bd. XII, H. 3, 1909.

Hertwig. — Uber die physiologischen Grundlagen der Tuberkulinwirkùng. Iéna 1891.

Jochmann. — Berlin. Klin. Woch. Mars 1910, n° 10.

Jousset. — La méthode opsonique de Wrigt. Les applications au pronostic de la tuberculose. Rapport à la Soc. d'Etud. scient. de la tub. Mai 1907.

Kehl. — Sur l'emploi combiné de la tuberculine ancienne et de l'émulsion bacillaire. Medezinische Klin, 4 sept. 1910, p. 1402.

Kerlé. — Contribution au traitement avec I K. Berlin, Klin. Woch., 4 avril 1910, p. 627.

Kleinhaus. — Beitrag. z. Klin. Chirurgie T. LXVII 1210.

Klemperer. — Vue d'ensemble sur le traitement par la tuberculine dans la tuberculose pulmonaire. Therapie der Gegenwart, n° 2. Février 1909.

Krause. — Etudes sur l'immunité de la tuberculose. Etudes sur l'anaphylaxie passive ou transmise. The journal of medic. Research. Avril 1910.

Küss. — Considérations pratiques sur la tuberculinothérapie. Bulletin médical, mai 1909, p. 286.

Du même. — Première apparition d'une oculo-réaction positive sous l'influence d'une réaction générale à la tuberculine. Bulletin médical 1909, p. 369.

Du même. — De l'utilité des réactions de foyer dans le traitement des tuberculoses par la tuberculine. Bulletin mensuel de la Soc. d'Et. sc. contre la tuberculose, mai 1909.

Lesné et Dreyfus. — Le diagnostic de la tuberculose est-il possible par l'anaphylaxie. C. R., Soc. Biol, 13 mars 1909. — Gazette des Hôpitaux 1909, p. 388.

Du même. — La réaction à la tuberculine est-elle de l'anaphylaxie ? Journal de Physio. et Path. gen. 1909, p. 994.

Löwenstein. — Tuberculinothérapie. In « Hand buch der Technik ùnd Méthodick der Im munitäts forschùng », 1908.

Manaud. — Action in-vitro de la tuberculine sur les propriétés opsoniques des sérums. Soc. de Biol. 1909, p. 563.

Marmoreck. — Mode d'action de la tuberculine, Soc. Biol., 19 décembre 1903.

Massol. — Revue méd. de la Suisse romande, mars 1908.

Fritz-Meyer. — Sur l'émulsion de bacilles tuberculeux sensibilisée. — Berlin Klin. Woch., 1910, n° 20.

Mongour. — Traitement de la tuberculose pulmonaire par la tuberculine T. J. Gaz. hebdom. des sc. méd. de Bordeaux,

Moussu. — Cultures de tuberculose in-vivo. Soc. de Biol. 1909, p. 409.

Du même. — Cultures de tuberculose in-vivo chez des animaux sains Soc. de Biol. 1909, p. 463.

Much. — Biologische Abtheilung der aertzlichen Vereins, 3 nov. et 30 nov. 1909.

Nageli. — Virchow Archiv., Bd 60.

Nageli et Burkhardt. — Zeitschrift f. Hygiène, Bd 53.

Neumann. — Berlin Klin. Woch., nov. 1909.

Nicolas, Favre et Charlet. — L'intradermoréaction à la tuberculine chez les syphilitiques, Lyon médical, 19 juin 1910.

Du même. — Résultats obtenus par la cuti-réaction à la tuberculine chez les syphilitiques. Soc. méd. Hôp. Paris, 11 mars 1910.

Nicolle. — Réaction à la tuberculine dans la lèpre. Archiv. de l'Institut Pasteur de Tunis. T. IV, p. 222 (1907).

Panisset. — Etude sur les caractères généraux et les propriétés chimiques et physiologiques de la tuberculose. Biologie médicale, 5 mai 1909.

Pel (d'Amsterdam). — Le traitement par la tuberculine de la tuberculose pulmonaire. Berlin Klin. Woch., n° 38, septembre 1909, p. 1717.

Pickert. — De la résistance naturelle de l'organisme à la tuberculine. Deutsch. med. Woch., 10 juin 1909.

Pickert et Löwenstein. — Deutsch. med. Woch., 1908, n° 52.

V. Pirquet. — Studien über Vaccination und vaccinale Allergie. Wien. Klin. Deuticke, 1907.

Du même. — Comment se comporte la tuberculine-réaction cutanée pendant la rougeole. Journal de Physio. et Path. gén., 1998, p. 1202.

Poggenpohl. — L'indice opsonique chez les cobayes tuberculeux. Soc. de Biol., juillet 1909.

Reiter. — Berlin. Klin. Woch., décembre 1909.

L. Renon. — Le médecin praticien. Valeur thérapeutique des tuberculines. Congrès international de Washinghton, 21 sept., 12 octobre 1908. Résumé du rapport présenté par MM. les Drs Samuel Bernheim et P. Barbier de Paris.

Du même. — L'ophtalmo-réaction et la tuberculinothérapie. Bulletin médical 1908. p. 359.

Du même. — Etude critique de l'emploi de la tuberculine dans la phtisiothérapie. Gazette des Hôpitaux 1909, p. 827.

Du même. — Les indications de la tuberculine dans la phtisiothérapie. Bulletin médical 1909, p. 309.

Du même. — De l'étude critique de l'emploi de la tuberculine dans la phtisiothérapie. Bulletin médical 1909, p. 359.

Du même. — Journal médical français, 15 janvier 1910.

Du même. — Valeur pratique de l'emploi limité de la tuberculinothérapie en phtisiothérapie. — La tuberculose, nov. 1910.

Römer. — Brauers Beiträg z. Klin, der tuberk., 1908, II. 2, Bd XI.

Du même. — Uber tuberkulose immunität, tertzl. Verein zu Marburg, 21 mai 1909.

Du même. — Veitere Versuche uber Immunität gegen tuberkulose durch tuberkulose, zugleich im Beitrag zur Phtisiogenese. — Beitrag. z. Klin. d. Tub., Bd XIII, H. 1, 1909.

Rosenbach. — Une nouvelle tuberculine (préparée avec des bacilles humains associés au Trichophitum holosericum album). Deutsch, med. Woch., Août 1910.

Rothschild. — Autotuberculines. Zeitschrift f. tuberk. 1908, p. 397.

Sahli. — Le traitement de la tuberculose par la tuberculine. Mithridatisme antituberculeux. Nouvelle édition 1910.

Saathoff. — Uber Tuberkulinbehandlung. Aertzl. Verein. München., 3 mars 1909.

Sakorraphos. — L'ophtalmo-réaction à la tuberculine est-elle spécifique ? Soc. Biol. 1908, p. 393.

Savoire. — Des causes de la réaction tuberculinique locale et générale et du mécanisme thérapeutique de la tuberculinothérapie. Journal de médecine de Paris, 8 octobre 1910.

Semaine médicale du 27 avril 1910. — Compte rendu du XXVII[e] Congrès allemand de médecine interne, tenu à Wiesbaden, du 18-21 avril 1910.

Werner Schultz. — Expériences cliniques avec l'eisentuberculine. Berlin. Klin. Woch., n° 38, sept. 1909, p. 1721.

Siegesmund. — De l'activité des différentes tuberculines mesurée suivant la méthode d'épreuve de l'Etat allemand. Zeitschrift f. Hygiene und Infektions krankeiten 1910, 23 septembre.

Slatineano et Danielopolu. — Sensibilisation à l'infection tuberculeuse par injection préalable de tuberculine. Soc. de Biol. 1908, p. 418.

Des mêmes. — Présence d'un fixateur dans sérum de cobayes sensibilisés à l'infection tuberculeuse. Soc. de Biol. 1909, p. 59.

Des mêmes. — Sur la réaction des lépreux à la tuberculine. Soc. de Biol. 1909, p. 149.

Straus et Weil. — Wien. Klin. Woch. 1908, n° 29.

Szaboky. — Meine mit der C. Spenglerschen Behandlung erzielten Resultats. Zeitschrift für Tuberk., février 1909.

Tardieu. — Thèse Bordeaux, 23 décembre 1908.

Teissier (de Lyon). — La médication spécifique de la tuberculose. Etat actuel de la question. Résultats expérimentaux. Résultats cliniques. L'œuvre des professeurs S. Arloing et Maragliano. Revue scientifique 4 décembre 1909.

Trudeau, Baldwin et Kinghorn. — Journal of medic. Researk., T. XX, n° 2, p. 169.

Tulmette. — Les tuberculines et la mesure de leur activité. VI° Congrès international de Washington 1908.

H. de Waele (Gand). — La tuberculine réaction et la possibilité d'obtenir une réaction analogue avec d'autres toxines. Soc. de Biol., octobre 1906.

Weigert. — Thèse Lyon 1902.

Wassermann et Bruck. — Deutsch med. Woch. 1905, n° 12 ; 1906, p. 144. Berlin. Klin. Woch. 1906, n° 43.

Wolff-Eisner. — Frühdiagnose und Tuberkulose immünitätWurzburg 1909.

Du même. — Centralbl. f. bacter., Bd 37, H. 3, 4, 5.

Du même. — Handbuch der Serotherapie 1910.

Yamanouchi. — Ueber die Anwendung der Anaphylaxie zu diagnostischen Zwecken. Wien. Klin. Woch. 1908, n° 47.

Du même. — Action de la tuberculine sur les animaux préparés avec du sang de tuberculeux. 27 mars 1909.

Zieler. Münch. med. Woch. 1908, n° 32.

IMPRIMERIE DUCROS ET LOMBARD — VALENCE